# Die Bedeutung von Hunger und Corticosteron für den Verlauf von Infektionen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

H. Heinemann

Saarbrücken

1973

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie
der Universität des Saarlandes.

Direktor: Prof.Dr.Dr.W.Z i m m e r m a n n .

---

# Die Bedeutung von Hunger und Corticosteron für den Verlauf von Infektionen.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von
H.Heinemann

Dekan: Prof.Dr.med.H.Kulenkampff
Referent: Prof.Dr.Dr.W.Zimmermann
Korreferent: Prof.Dr.G. Harbauer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung fand am 21.Februar 1973 statt

INHALTSVERZEICHNIS Seite

I. EINLEITUNG 1

1. Geschichtliches zum Corticosteron
2. Die Stellung des Corticosterons unter den Corticosteroiden.
3. Die biologische Bedeutung des Corticosterons.
4. Die Nebennierenrinde und Stress-Situationen.

II. FRAGESTELLUNG 14

III. MATERIAL UND METHODIK 15

IV. VORVERSUCH 22

V. HAUPTVERSUCH 27

VI. AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE 41

1. Computerauswertung
2. Computerergebnisse
3. Auswertung der Computerergebnisse
4. Deutung der Computerergebnisse

VII. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 54

VIII. ZUSAMMENFASSUNG 62

IX. LITERATURVERZEICHNIS 65

X. DANKSAGUNG 76

XI. LEBENSLAUF 77

## I. EINLEITUNG

### 1. Geschichtliches zum Corticosteron.

Die Rolle der Nebennieren wurde erst erkannt, als 1855 ADDISON anläßlich eines Vortrages in London auf deren vitale Bedeutung hinwies. Die darauffolgenden achtzig Jahre blieben ohne wesentliche neuere Erkenntnisse, erst W.W.SWINGLE und J.J.PFIFFNER leiteten die Erforschung der Nebennieren wieder ein, indem sie nebennierenlose Tiere durch Injektionen von Nebennierenextrakten ohne Adrenalin am Leben erhalten konnten.

Unabhängig davon hatten Biochemiker versucht, die wirksamen Stoffe zu identifizieren. Den ersten Stoff dieser Art aber fand REICHSTEIN, als er mit der Reinigung von Rindernebennierenextrakten begann. In einem durchgeführten Experiment, das anhand nebennierenloser Ratten die Ermüdung der Skelettmuskulatur aufzeigte, waren vorher zwanzig untersuchte Steroide wirkungslos geblieben. Der erste Stoff, der eine Wirkung hervorrief, wurde 1937 von REICHSTEIN (1) C o r t i c o - s t e r o n genannt.(2)

2. Die Stellung des Corticosterons unter den Corticosteroiden.

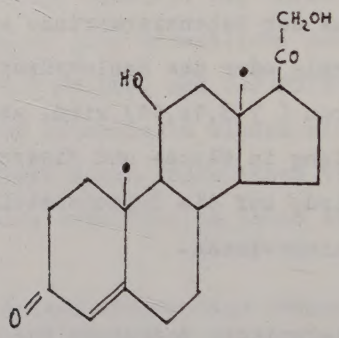
Nach LENHARTZ (9) gehört das Corticosteron deshalb zu den Glucocorticoiden, ganz unabhängig von seiner Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt, weil es an $C_{11}$ eine Keto- oder Alkoholgruppe besitzt. Allerdings schreibt er gerade dieser Gruppe die Glucocorticoidwirkung zu, wenn auch mit dem Zugeständnis, daß keiner der Wirkstoffe aus der Nebennierenrinde ausschließlich auf den Mineral- oder den Kohlehydratstoffwechsel einwirkt. Bei anderen ( 7,8,1o,11) wird, wenn überhaupt eine Unterteilung in Gluco- und Mineralcorticoide vorgenommen wird, auf die Zwischenstellung des Corticosterons hingewiesen.

3. Die biologische Bedeutung des Corticosterons.

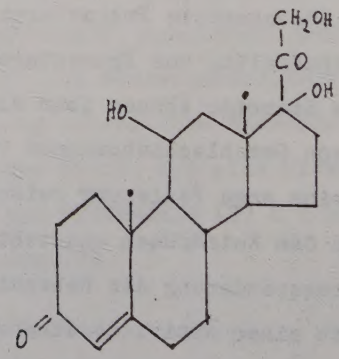
Die Nebennierenrinde baut aus einfacheren Stoffen Steroide, insbesondere Progesteron auf. Corticosteron ist ein Abkömmling des Progesteron mit zwei OH-Gruppen. Diese Steroide können dann als Grundstoffe zur Bildung von Geschlechtshormonen verwendet werden, wodurch eine enge Beziehung zwischen der Nebennierenrinde und den Keimdrüsen entsteht. So erklärt sich die Altersveränderung der Nebennierenrinde einhergehend mit einer Aktivitätsabnahme der Gonaden. Ebenso läßt sich dadurch das Phänomen erklären, daß man durch Verabreichung von Geschlechtshormonen das Leben nebennierenloser Tiere verlängern kann. (14) Dieses

Phänomen bezeichnet M.TAUSK (2) als ein geradezu biologisches Kennzeichen der Corticosteroide.

Das beim Menschen wichtigste Corticosteroid ist das Cortisol,bei der Ratte das Corticosteron,das im physiologischen Sinne dem Cortisol beim Menschen entspricht,wobei zu betonen ist,daß der Steroidstoffwechsel bei Mensch und Ratte verschieden ist.




Corticosteron




Cortisol

4. Die Nebennierenrinde und Stress-Situationen.

Eine Nebenniereninsuffizienz bringt eine Na- und Cl-Reduzierung bei fast immer bestehender Hyperkaliämie mit sich. Gleichzeitig steigt der Rest-N und der Nüchternblutzucker sinkt an die untere Grenze der Norm. Die Niere verliert ihre Konzentrationsfähigkeit, der Harn bekommt ein niederes spezifisches Gewicht. Die Kaliumausscheidung wird zugunsten der Natriumausscheidung verringert. Im Blutbild findet man eine mäßige Anämie bei normalen Reticulocytenwerten, eine geringe Leukopenie bei gleichzeitiger Lymphocytose und Eosinophilie.(15)

RUSSEL und CRAIG (16) haben minderernährten Tieren, deren Kohlenhydratspiegel niedrig ist, Injektionen mit Nebennierenrindenhormon verabreicht und dabei festgestellt, daß sie damit den Glykogengehalt steigern konnten.

In einem etwas anders gelagerten Experiment konnte SPRAGUE (17) diese Ergebnisse bestätigen. Er fand heraus, daß bei nebennierenlosen Tieren, die nicht mit Nebennierenrindenextrakt behandelt wurden, die Glykogenspeicher in Leber und Milz und manchmal auch der Blutzucker auf Mangelkost schneller abnahm als bei normal ernährten Tieren.

Bei Behandlung mit Nebennierenextrakten konnte der normale Kohlenhydratspiegel wiederhergestellt, beziehungsweise erhalten werden.
Jedoch schon weitaus früher beschrieben HÜLSE (18) und FALTA (19) die Beobachtungen, die sie bei minderernährten Patienten in Kriegszeiten machen konnten. Sie versuchten die Ursachen der für sie unerklärlichen Ödeme zu ergründen, die auf kein organisches Leiden zurückzuführen waren. Die Symptome, die sie dabei beschreiben, sind genau die der oben erwähnten Nebenniereninsuffizienz. Dabei versuchte FALTA die Elektrolytverschiebungen auf die außergewöhnlich wässrige und salzreiche Kost zurückzuführen. Wiederum zeigt sich hier, wie sehr zu diesem Zeitpunkt die Bedeutung der Nebennierenrinde in Vergessenheit geraten war, denn alle Organe wurden untersucht, die Nebennieren jedoch mit keinem Wort erwähnt.

Über histologische Veränderungen bei Ratten, die man konsequent hungern ließ, bis sie einen Gewichtsverlust von 30% ihres Körpergewichts erreicht hatten, berichten CAMERON und CARMICHAEL (2o) sowie D'ANGELO, GORDON und CHARIPPER (21). Sie beobachteten eine Volumenzunahme der Nebennieren, die jedoch nicht als Hypertrophie gewertet werden dürfe, sondern als pathologischer Prozess betrachtet werden müsse. Es handele sich bei diesen Vergrößerungen um eine vermehrte Wassereinlagerung. Da die zuletzt zitierten Autoren diese Beobachtungen nur bei Meerschweinchen machen

konnten, bei Ratten nur bei moribunden Tieren, sprechen sie von einer "D e a t h H y p e r t r o p h y ".

Schon bei den bisher erwähnten Autoren ist auf die Beziehung von Nebennierenrindenhormonen und Stress hingewiesen worden.(10; 11; 16; 17; 20; 21)
Bei der Adaptation an Um- und Inweltеinflüsse, wie z.B. Kälte, Wärme, Strahlung, Toxine, Infekte, Licht, Lärm, Ernährung und Umgebung spielt die zuckeraktive Gruppe, also auch das Corticosteron, eine wesentliche Rolle.(22 - 29 u.a.) Man bezeichnet diese unspezifische Widerstandsentwicklung, in deren Mittelpunkt die Nebennierenrinde steht, als allgemeines Adaptationssyndrom.(3o) Die Adaptationstheorie wurde 1936 von SELYE (31) aufgestellt. Sie besagt, daß jeder Reiz neben einer unspezifischen Wirkung am Angriffsort spezifische Allgemeinreaktionen (= Stress) hervorruft.
So haben BARRET und STOCKHAM Ratten einem Geräuschstress unterzogen (29), indem sie die Tiere zehn Minuten lang den unterschiedlichsten Geräuschen aussetzten, wie Pfeifen und Reden, begleitet von ständigem Klopfen an den Futtertrichter, die Käfigtüren und den Abfallsammelboden der Käfige. Allgemein stellten sie dabei fest, daß Umweltveränderungen den Corticosteronspiegel ansteigen lassen. Außerdem fiel ihnen auf, daß Tiere, die zuerst aus den Gemeinschaftskäfigen kamen, einen niedereren Corticosteron-

spiegel hatten als die nachfolgenden. Der Corticosteronspiegel der Tiere in zwanziger Käfigen lag höher als bei den Tieren, die in Einzelkäfigen untergebracht waren.

Ein Jahr zuvor hatten GLENNISTER un YATES schon darauf hingewiesen, daß Ratten, die schrien und strampelten, einen höheren Corticosteronspiegel aufzuweisen hatten als Ratten, die sich ruhig verhielten.(28)

ZIMMERMANN und CRITCHLOW (26), ebenso SCHEVING und PAULY (27) untersuchten sowohl den Tagesrhythmus des Corticosterons bei Ratten als auch den Spiegel nach gewissen Stress-Situationen. So fanden erstere, daß der Plasmacorticosteronspiegel nach einem Stress von vier Minuten sprunghaft anstieg, der Nebennierenspiegel aber weit zurückblieb. Die höchsten Werte zeigten sich fünfzehn bis dreißig Minuten nach der Stress-Situation, wobei der Corticosterongehalt am Nachmittag höher war als am Morgen. Letztere dagegen berichten, daß der größte Corticosteronspiegel zum Zeitpunkt des Erwachens gefunden wurde und der Corticosterongehalt bei Lichteinwirkung anstieg.

VECSEI und L.CSALEY (25) setzten Ratten einem chronischen Kältestress aus und untersuchten die Nebennieren hinsichtlich ihres Gewichtes, ihrer Histologie und ihrer Corticosteroidausscheidung. Dabei fanden sie, daß am Ende des Versuches die Nebennieren Zeichen einer Hypertrophie boten, die Corticosteroidabgabe bei ansteigender Stressdauer und gleichzeitig

ansteigendem Gewicht ständig abnahm.
PFEFFER und STAUDINGER (22) untersuchten die Nebennierenrindenhormonausscheidung während und nach künstlichem Fieber beim Menschen. Dabei konnten sie feststellen, daß bei einmaliger Gabe von 50 Einheiten Pyrifer die Ausscheidung von 11-Oxycorticosteroiden am gleichen Tag erheblich anstieg, während sich die 11-Desoxycorticosteroide kaum veränderten. Am zweiten und dritten Tag kam eine Phase des Absinkens unter Normalwerte, die nun besonders die 11-Desoxycorticosteroide betraf. Gleichzeitig stellten sie eine leicht verminderte Wasser- und eine deutlich verminderte Chloridausscheidung fest. Erst nach einigen Tagen beobachteten sie ein Zurückkehren zur Norm. Die gleichen Erscheinungen konnten sie bei mehreren Fällen von lobärer Pneumonie feststellen.

In den meisten Arbeiten werden die Beziehungen zwischen Hunger oder Diät und Infektion und Nebennierenrindenhormone, Diät oder Hunger und Nebennierenrindenhormone dargestellt, jedoch wird nicht auf den Zusammenhang von Nebennierenrindenhormonen, Mangelernährung und Infektion eingegangen. Daß auch die Beziehung von Hunger und Infektion noch keine befriedigende Aufklärung gefunden hat, zeigt uns deutlich die WHO (32), wenn sie eine Forschung speziell in dieser Richtung fordert.

Die Problematik einer solchen Untersuchung wird

deutlich, wenn man versucht, den genauen Zeitpunkt zu bestimmen, an dem sich ein Mensch oder Tier im Hungerzustand befindet. Nach HEUN (33) befindet sich ein Mensch objektiv im Hungerzustand, wenn die Nahrungszufuhr dem Bedarf nicht entspricht. Dies kann quantitativ der Fall sein, wenn die zugeführte Nahrung insgesamt nicht ausreicht oder qualitativ, wenn bestimmte notwendige Nahrungsstoffe fehlen. Diese Definition ist jedoch nicht ganz vollständig und müsste dahingehend ergänzt werden, daß man die Speicherungsmöglichkeit des betreffenden Organismus für die einzelnen Nahrungsstoffe mit berücksichtigt, denn so lange diese Speicher noch nicht restlos abgebaut sind, besteht auch noch kein Hungerzustand, da ja vorerst noch die Reserve abgebaut werden kann ohne daß irgendwelche Nachteile für den Organismus entstehen. Hier stellt sich jedoch wiederum das Problem, den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem diese Speicher erschöpft sind, denn das Kriterium der Abmagerung ist zu ungenau.

Nach dem Handbuch der experimentellen Pharmakologie hat ein Hungerzustand für den Organismus zur Folge:

1. Blutdrucksenkung
2. Pulsverlangsamung
3. Langsamere und oberflächlichere Atmung
4. Absinken der Temperatur
5. Unterfunktion der Schilddrüse sowie der übrigen Drüsen
6. Herabsetzung des Stoffwechsels.

Sind diese äusseren Zeichen eines Hungerzustandes feststellbar, so könne man einen echten Hungerzustand als gegeben annehmen.(34)

Kommt es unter dieser Voraussetzung zu einer Infektion, so bleibt immer noch die Frage offen, ob diese sich nicht auch bei normaler Ernährung manifestiert hätte und ob sie genauso schwer oder nur leicht verlaufen wäre.

Am 22.4.1967 war in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung zu lesen: "Intensive Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Ernährung und Infektion hat der englische Experte für Tropenmedizin, Prof. Dr.Maegrait am Donnerstag in Hamburg gefordert. Der Direktor der 'Liverpool-School of Tropical Medicine' sagte am ersten Tage der tropenmedizinischen Tagung, es sei bekannt, daß eine Infektionskrankheit im fortgeschrittenen Stadium durch eine Diät aufgehalten werden könne!" (35)

Zu den gleichen Ergebnissen kamen WEISTER und PRITCHET, (36) die herausfanden, daß bei einer normalen Kost nur 20 % der oral mit Salmonella typhimurium infizierten Mäuse überlebten im Gegensatz zu 80 % der mit einer Diät ernährten Tiere.

Ebenso wäre eine Tabelle von WOLSTENHOLME und O'CONNOR (37) aus einer Untersuchung in IBADAN (Nigeria) zu werten, nach der speziell für eine Infektion mit Salmonellen ein gewisser Hungerzustand von Vorteil wäre.

Man fand nämlich,daß von gut ernährten Kindern vierzehn, von marastischen zehn und von Kindern mit Kwarshiorkor nur sechs an einer Salmonelleninfektion erkrankten. Dieses Ergebnis zeigt eine eindeutige Häufung der Salmonellenerkrankungen unter gut ernährten Kindern und eine signifikant weniger starke Häufung bei Kindern mit Kwarshiorkor.

Auch nach W.WEITZ hemmt Hunger die Infektion, auch die des Typhus, da nach ihm der Erreger infolge des verminderten Stoffwechsels weniger Angriffspunkte findet.(38)

Die Beziehung zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde ist seit langer Zeit bekannt. Daß der Nebennierenrindenhormonspiegel eine Veränderung bei Infektionen erfährt, wurde oben schon kurz angeführt. Intensiv mit dieser Frage hat sich besonders W.ZIMMERMANN (38-44) beschäftigt, der jedoch in der Diskussion ausführlicher zur Sprache kommen soll.

KASS,LUNDGREN und FINLAND (45) schreiben dem Corticosteron eine signifikante Resistenzminderung bei Pneumokokkeninfektionen zu, wohingegen keinerlei Wirkung auf einen Virusinfekt bestehen soll. Ebenso konnte KASS (46) feststellen, daß zwar Hydrocortison die Antikörperproduktion deutlich vermindert, das Corticosteron aber selbst in vierfach höherer Dosierung keinerlei Wirkung auf die Antikörperproduktion zeigt.

Bei sterilen Abszessen und bei Infektionen beobachtete er, daß sowohl die Hydrocortison-als auch die Corticosteronsekretion nach einer Woche durchaus veränderlich und unvorhersehbar waren. Nach AXELROD und PRUZANSKY (47) kann man hieraus noch keinen Maßstab für die Infektanfälligkeit setzen, sie unterscheiden nämlich streng zwischen Antikörperbildung und Infektionsresistenz.

Unter diesem Aspekt erscheint das Problem Hunger und Infektion noch komplizierter, zumal, wenn man bedenkt, daß die WHO noch eine synergistische und eine antagonistische Wirkung von Hunger und Infektion unterscheidet. Sie spricht von s y n e r g i s t i s c h e r Reaktion, wenn die Infektion den Hungerzustand verstärkt oder die Unterernährung die Resistenz verschlechtert, von a n t a g o n i s t i s c h e r Wirkung, wenn unter einigen besonderen Umständen die Unterernährung das infektionsauslösende Agens mehr angreift als es der Resistenzmechanismus der betreffenden Person tut. Als eine absolute Erkenntnis betrachtet sie die Störung der endokrinen Balance bei einigen Arten der Minderernährung, trotzdem fehle aber die Aufklärung über die Bedeutung der Hormone.

Aus dem Stand der bisherigen Untersuchungen ergibt sich die Fragestellung dieser Arbeit.

## II. FRAGESTELLUNG

Sowohl die Frage, ob eine Infektion, die den Organismus im Hungerzustand befällt, sich stärker oder schwächer manifestiert als wenn sie den Organismus in einem normal ernährten Zustand antrifft, als auch die, ob eine Infektion nicht einen solchen Zustand der Minderernährung hervorruft, ist bisher nur teilweise geklärt. Es fehlt wohl auch der Maßstab, der einen Hungereffekt deutlich machen könnte.
Da nun aber bekannt ist, daß bei jeglicher Art von Stress-Situationen sich der Nebennierenrindenhormonspiegel verändert, wäre es interessant anhand dieser Hormone einen Maßstab für den Hungerzustand eines Organismus zu setzen, zumal, wie oben erwähnt, ein Hungerzustand eine Störung der endokrinen Balance mit sich bringt.
Bisher waren immer nur die Beziehung Hunger und Infektion einerseits oder Hunger und Hormone andererseits untersucht worden, nie aber war die Beziehung Hunger, Infektion und Hormone im Zusammenhang betrachtet worden.

Diesen Zusammenhang aber zu untersuchen, ist der Sinn dieser experimentellen Arbeit.

## III. MATERIAL UND METHODIK

### 1. Material

Die Versuche wurden an Ratten vom Stamme WISTAR durchgeführt. Als Nebennierenrindenhormon wurde das Corticosteron gewählt, da dieses eine vorherrschende Stellung einnimmt und die anderen Nebennierenrindenhormone in einer relativ minimalen Menge vorkommen, so daß die Befürchtung noch andere Hormone mitzubestimmen, die das Bild verfälschen könnten, zur Seite geräumt werden konnte. Bestimmt wurde das Hormon nach der Methode von ZENKER und BERNSTEIN (48), da man mit der sonst üblichen Porter-Silberreaktion zwar die 17-Hydroxycorticoide nachweisen kann, so das Cortisol, dessen Abbauprodukt Cortison und 17-Hydroxy-11-Desoxycorticosteron, nicht aber das Corticosteron. (15)
Die Infektion mit Salmonella typhimurium $S_7$ wurde deshalb gewählt, weil dieser Stamm eine geringe Virulenz besitzt, wie sie bei diesem Versuch benötigt wird.

### 2. Methodik

Vor der Ankunft der Tiere wurde der Stall mit einem Sprühdesinfektionsmittel desinfiziert. Danach wurde

er wieder verschlossen und bis zur Ankunft der Tiere einen Tag später nicht mehr betreten.
Die Käfige für die Tiere waren Plastikkäfige mit einem Drahtrost als Deckel,in dem eine Vertiefung zur Unterbringung des Futters und der Wasserflaschen diente.Auch sie waren zwei Tage lang mitsamt Rost in eine Desinfektionslösung eingetaucht worden und dann in einer Gruppierung,die später nicht mehr verändert wurde(nach Versuchsgruppen),in den Versuchsstall hineingestellt,noch bevor dieser desinfiziert worden war.Das gleiche Verfahren wurde bei den Wasserflaschen angewandt.
Die Aufstellung der Käfigregale erfolgte derart, dass die mit den zu infizierenden Tieren von den nicht zu infizierenden durch die ganze Raumbreite von ca vier Meter und zusätzlich durch einen Plastikvorhang getrennt waren.Die Vorversuchstiere zur Ermittlung der ST-Dosis wurden wiederum von diesen Tieren räumlich getrennt.
Um eine vom Heimatstall oder von unterwegs mitgebrachte Infektion oder eine sonstige Erkrankung auszuschliessen,wurden die Tiere vierzehn Tage beobachtet, indem ihr Stuhl auf pathogene Keime untersucht wurde.

Während der ganzen Versuchsdauer wurden die Räumlichkeiten mindestens einmal in der Woche mit Wasser gesäubert und des öfteren mit einer verdünnten Bac-Lösung

besprüht.
Die Käfige waren mit Sägespänen ausgelegt, die jeden dritten Tag gewechselt wurden. Dabei wurden dann auch die Käfige,bevor sie mit neuen Sägespänen ausgelegt wurden, mit einer verdünnten Bac-Lösung ausgesprüht. Diese Maßnahme ist allein schon deswegen erforderlich, weil, wie auch später festgestellt werden konnte, Tiere im Hungerzustand ihre eigenen Faekalien auffressen und sich damit immer wieder bereits ausgeschiedene Salmonellen zuführen würden, was im Vergleich zu normal ernährten Tieren einer Dosiserhöhung entspräche, da diese ja durch genügende Nahrungszufuhr nicht zu diesem letzten Verzweiflungsakt der Selbsterhaltung gezwungen sind.
Um eine Keimverschleppung zu vermeiden, wurde die Versorgung und Untersuchung der Tiere mit zwei verschiedenen Kitteln, einem für die infizierten und einem für die nicht infizierten, vorgenommen.
Ernährt wurden die Tiere mit gepresstem Trockenfutter. Wasser bekamen sämtliche Tiere zu jedem Zeitpunkt täglich frisch und ad libidum.

Bei ihrer Ankunft wurden die Tiere sogleich derart verteilt, daß sie in ihren endgültigen Käfigen untergebracht waren und nicht durch eine erneute Verteilung in eine zusätzliche Stress-Situation gebracht werden mußten. Außerdem wurde damit verhindert, daß eine möglicherweise von einem Tier mitgebrachte Erkrankung

auf andere Tiere übergreifen konnte.
Die Versuchstiere waren alle weiblichen Geschlechts und hatten ein Gewicht zwischen 14o und 18o Gramm. Die Raumtemperatur betrug im Durchschnitt 22 bis 24° Celsius.
Die Gewinnung des Plasmas zur Bestimmung des Corticosterongehaltes erfolgte durch Abpunktieren der großen Bauchvene und der Bauchaorta. Das so gewonnene Blut wurde mit Vetren, einem Anticoagulans versetzt, sofort zentrifugiert, das Plasma abgesaugt und sodann in Plastikfläschchen eingefroren. Die Corticosteronbestimmung konnte damit zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen werden. Diese Methode der Plasmagewinnung wurde deshalb gewählt, weil sie eine größere Ausbeute gewährleistete und in der Literatur kein signifikanter Unterschied zu der herkömmlichen Plasmagewinnung beschrieben wird.(29) Während die herkömmliche Methode der Plasmagewinnung nur zwischen 2 und 5 $cm^3$ Blut ergab, ja bei Hungerratten diese Menge noch weit unterschritten wurde, was bei einem früheren Versuch, der wegen einer Superinfektion fehlgeschlagen war, festgestellt werden konnte, war es auf diese Weise möglich, im Schnitt pro Ratte 10 bis 15 $cm^3$ Blut zu gewinnen.

Da damit gerechnet werden mußte, daß die Hungertiere in einer größeren Anzahl sterben würden als die normal ernährten, wurde nicht mit der üblichen $ST_{50}$, sondern mit der $ST_{60}$ gearbeitet, die ja an normal ernährten

Tieren bestimmt werden mußte.
Die Bestimmung der Salmonellenkonzentration, die eine $ST_{60}$ ergab, erfolgte nach der folgenden Methode:
Eine Reinkolonie von Salmonella typhimurium wurde auf einer Blutagarplatte ausgestrichen und für 20 Stunden zur Vermehrung in den Brutschrank gestellt. Von diesen nun konnten mehrere Platten beimpft werden, die nun ihrerseits ebenfalls für 20 Stunden bebrütet wurden, so daß eine ausreichende Menge beimpfter Agarplatten vorhanden war, um die Salmonellen mit steriler Kochsalzlösung zur Urlösung in ein steriles Kolbenglas abschwemmen zu können. Von dieser Urlösung wurden verschiedene Verdünnungen hergestellt, ebenfalls mit physiologischer, steriler Kochsalzlösung. Diese wurden im Eppendorf-Photometer gegen physiologische Kochsalzlösung als Leerwert durch Trübungsmessung bei einem Filter von 546 Nanometer bestimmt, um somit die Gewähr zu haben, diese Lösungen im Hauptversuch auf das genaueste reproduzieren zu können.

Zwei Tage vor dem Nahrungsentzug und sechs Tage vor Infizierung der Tiere wurde damit begonnen, die Tiere zu wiegen und ihre Temperatur zu kontrollieren. Da dies nur an den Kontrolltieren geschah, war eine Verfälschung der Ergebnisse, denn das bedeutete ja einen Stress, der wiederum einen Anstieg des Corticosteronspiegels zur Folge hat, ausgeschlossen. Gewogen wurde mit einer größeren Briefwaage, die Temperatur wurde mit einem elektrischen Thermometer gemessen, wobei immer zuerst

die nicht infizierten Tiere gemessen wurden, danach erst die infizierten, nach Gebrauch wurde das Thermometer mit Bac-Lösung desinfiziert. Gemessen wurde die Rectaltemperatur.

Sowohl im Vorversuch als auch im Hauptversuch wurde von jedem verendeten Tier Blut ausgestrichen und für 20 Stunden bebrütet. Die so gewonnenen Kulturen wurden mit Testsera geprüft, so daß die Gewißheit bestand, daß die Tiere auch tatsächlich an einer Slamonellen-infektion zugrundegegangen waren.

Die Infektion wurde parenteral und zwar subcutan im nuchealen Bereich gesetzt, obwohl die enterale Infektion bei Salmonellosen die natürliche ist.(34) Die parenterale Infektion ist insofern auch die bessere, weil damit am ehesten die Infektionsdosis standardisiert werden kann. Jedoch fand man keine grundlegenden Unterschiede zwischen subcutaner, intraperitonealer und intravenöser Infektionsweise, was den Krankheitsverlauf und die Ausbreitung der Erreger anbelangt. Diese hängen lediglich von der Virulenz der Erreger und der Empfänglichkeit der Versuchstiere ab.

Da auch die Infektion der Tiere durch Injektion eine Stress-Situation bedeutet, mußten zwangsläufig auch die nicht zu infizierenden Tiere dem gleichen Stress ausgesetzt werden. Daher wurden diese mit der gleichen

Menge, nämlich 1 $cm^3$ einer physiologischen Kochsalzlösung, einer gleichen Stress-Situation ausgesetzt.

Um die Raumtemperatur konstant zu halten, war es nötig, einen Ventilator zu benutzen, der während der ganzen Versuchsdauer in Betrieb war. Diese Methode war die der geringeren Belastung, da ein Öffnen der Fenster die Tiere erstens den Temperaturschwankungen von Tag und Nacht und zweitens dem Lärm außerhalb, der auch bei geschlossenen Fenstern nicht ganz zu vermeiden war, noch mehr belastet hätte.

IV. VORVERSUCH

Nach der schon beschriebenen Methode wurde eine Urlösung hergestellt, die im Eppendorf-Photometer eine Trübungsmessung von 2,09 anzeigte. Von dieser wurden dann Verdünnungen im Verhältnis 1 : 3, 1 : 5, 1 : 7, 1 : 10 hergestellt mit folgenden Werten:
1,5; 1,2; 1,0 und o,77.
Da schon in einem früheren Versuch festgestellt werden konnte, daß es für die Tiere keine letale Dosis gab, die über einer Verdünnung von 1 : 1o lag, jedoch eine Trübungsmessung über 2,o eine absolut letale Dosis bedeutet, wurde auf diese Konzentrationen in diesem Versuch verzichtet. So wurden die Vorversuchstiere in fünf Gruppen zu je fünf Tieren eingeteilt. Jedes Tier wurde markiert, um eine individuelle Gewicht- und Temperaturkontrolle zu gewährleisten.

GRUPPE I: Kontrolltiere, die mit 1 ml physiologischer und steriler Kochsalzlösung beimpft wurden.

GRUPPE II: Tiere, die mit 1 ml der Verdünnung 1 : 3 beimpft wurden.

GRUPPE III: Tiere, die mit der Verdünnung 1 : 5 beimpft wurden.

GRUPPE IV: Tiere, die mit der Verdünnung 1 : 7 beimpft wurden.

GRUPPE V: Tiere, die mit der Verdünnung 1 : 1o beimpft wurden.

Das Beimpfen mit physiologischer Kochsalzlösung war deshalb angebracht,um den gleichen Stress zu setzen.

Natürlich wurde auch bei der Impftechnik auf Sterilität geachtet und für jedes Tier eine neue,sterile Kanüle benutzt.Auch wurde die Kochsalzlösung,ebenso wie die Salmonellensuspension unter sterilen Kautelen abgefüllt.
Anhand dieses Vorversuches zeigte sich,daß die $ST_{60}$ mit der Verdünnung 1:3 gerade erreicht werden konnte, während bei den anderen Verdünnungen kein einziger Fall von Exitus eintrat,wohl aber Unterschiede in Temperatur und Gewicht zwischen den einzelnen Gruppen zu verzeichnen waren.

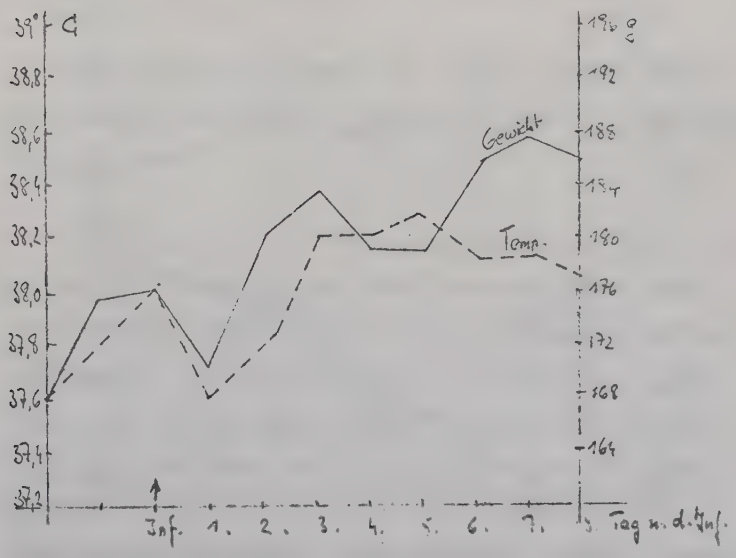



Fig.1: Kontrolltiere: Temperatur und Gewicht.

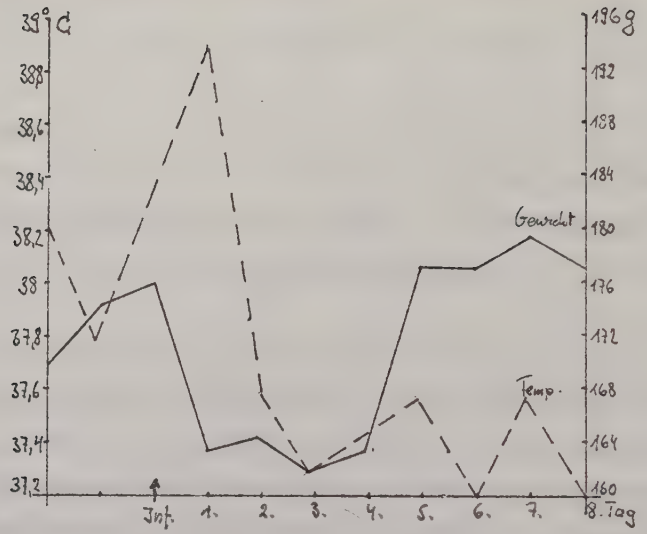



Fig.2: Tiere der Gruppe II. Temperatur und Gewicht.

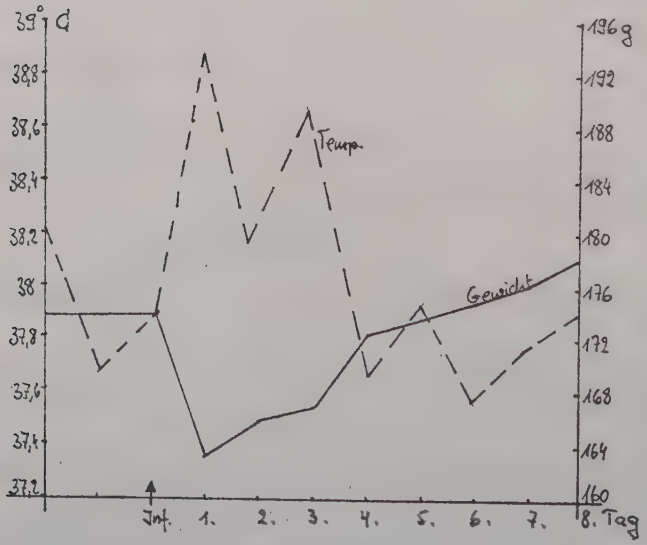



Fig.3: Tiere der Gruppe III. Temperatur und Gewicht.

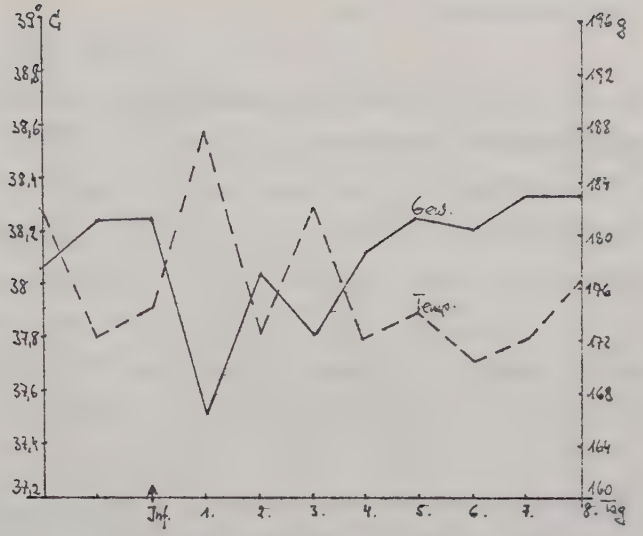



Fig.4: Tiere der Gruppe IV. Temperatur und Gewicht.

Die entsprechenden Kurven der Gruppe V wurden nicht mit aufgenommen, da sie ähnlich verliefen wie die der Kontrolltiere.

Betrachtet man die einzelnen Kurven, so ist auffällig, daß sich das Gewicht der Tiere genau umgekehrt zur Temperatur verhält. Schon allein aus diesem Vorversuch ließe sich die Berechtigung für die genauere Erforschung der Beziehungen zwischen Hunger und Infektion ableiten, ist doch hier deutlich zu erkennen, daß eine Infektion zumindest den Ernährungszustand der Tiere herabgesetzt hat, will man nicht die Behauptung aufstellen, daß eine Infektion durch ein instinkt-

mäßiges Einschränken der Nahrung von Seiten der Tiere beantwortet wird.

Die $ST_{60}$ wurde bei der Tiergruppe II mit der Trü - bungsmessung 1,5 gefunden.

V. HAUPTVERSUCH

Die Hauptversuchstiere wurden in zwei Gruppen unterteilt, in die Kontrolltiere und die eigentlichen Versuchstiere, also diejenigen Tiere, deren Blut auf Corticosteron untersucht wurde und die zu diesem Zweck getötet werden mußten.
Die Kontrolltiere waren ihrerseits wiederum in vier weitere Gruppen unterteilt und zwar wie folgt:

| | |
|---|---|
| G R U P P E I: normal ernährt, keine Infektion | 2o Tiere, die weder infiziert noch in einen Hungerzustand versetzt wurden. |
| G R U P P E II: Hungerzustand, keine Infektion | 2o Tiere, die wiederum nicht infiziert, jedoch in den Hungerzustand versetzt wurden. |
| G R U P P E III: normal ernährt mit Infektion | 2o normal ernährte Tiere, die infiziert worden waren. |
| G R U P P E IV: | 2o Tiere, die sowohl in einen Hungerzustand versetzt als auch infiziert wurden. |

Die eigentlichen Versuchstiere waren folgendermaßen aufgeteilt:

G R U P P E I: 2o Tiere, die normal ernährt und nicht infiziert worden waren.

G R U P P E II: 2o Tiere, die normal ernährt, aber infiziert worden waren.

G R U P P E III: 20 Tiere im Hungerzustand ohne Infektion.

G R U P P E IV: 4o Tiere, die sowohl in den Hungerzustand versetzt als auch infiziert worden waren.

Bei der letzten Gruppe wurde deshalb die doppelte Tierzahl gewählt, weil anzunehmen war, daß von diesen Tieren weitaus mehr der Infektion erliegen würden. Diese Maßnahme ist nicht als Voreingenommenheit aufzufassen, sondern war eine reine Vorsichtsmaßnahme, um der Gefahr zu begegnen, sollte sich aus einer Minderernährung eine erhöhte Absterbequote nach der Infektion ergeben, die Verfolgung des Corticosteronspiegels während der gesamten Versuchsdauer wegen Mangel an Tiermaterial aufgeben zu müssen.

Wasser bekamen alle Tiere zu jeder Versuchsphase ad libidum.

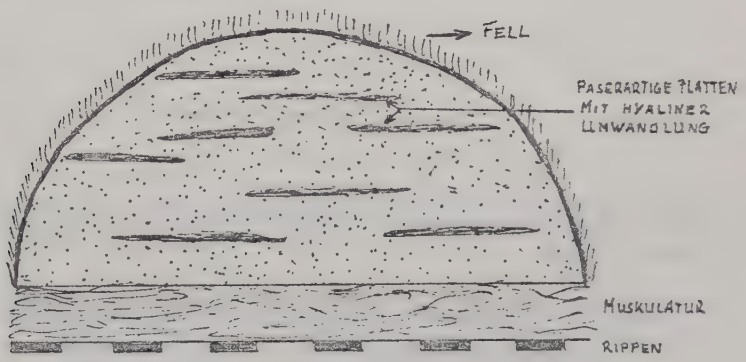
Die Hungertiere waren alle in Einzelkäfigen untergebracht,die übrigen Tiere in Zweierkäfigen.Auch diese Maßnahme hatte sich als unumgänglich erwiesen,da die Hungertiere ihre schwächeren Artgenossen, wenn diese von der Infektion und der Mangelernährung ausreichend geschwächt waren,bis auf wenige Reste auffraßen.Auch in dieser Phase des Versuchs wurde von jedem Einzeltier eine Temperatur- und Gewichtkurve angefertigt.Nach Möglichkeit wurden diese Kontrollen zu einem festgesetzten Zeitpunkt durchgeführt.Ausgeschlossen von diesen Kontrollen waren natürlich die eigentlichen Versuchstiere,mit Hilfe derer der Corticosteronspiegel untersucht werden sollte.Diese Maßnahmen,die für die Tiere ja einen Stress bedeuten,hätten den Spiegel nur unnötig in die Höhe getrieben.

Mit den Messungen wurde am 16.7. begonnen.Am 18.7. um $18^{30}$h wurde den Hungertieren das Futter bis zum 23.7. $19^{30}$h ganz entzogen.Danach bekamen sie wieder Futter ad libidum.Zum Zeitpunkt des als sicher anzunehmenden Hungerzustandes,nämlich am 22.7. um $9^{00}$h wurde die Infektion mit dem Trübungswert 1,5 gesetzt. Gleichzeitig wurde den nicht zu infizierenden Tieren 1ml,also die gleiche Menge steriles,physiologisches Kochsalz subcutan injiziert.
An jedem zweiten Tag nach der Infektion(insgesamt 5 x) wurde das Blut von je vier Tieren der einzelnen Gruppen gepoolt und noch am gleichen Tag in oben

beschriebener Form aufbereitet und tiefgefroren. Die Auswahl der zu tötenden Tiere erfolgte beliebig ohne Berücksichtigung des Zustandes der einzelnen Tiere. Dies ist besonders wichtig, will man nicht eine Verschiebung der Ergebnisse nach der einen oder anderen Richtung erhalten. Natürlich ist man versucht, sieht man ein sehr geschwächtes Tier, dieses, bevor es verstirbt und nicht mehr für das Experiment zu gebrauchen ist, noch schnell vorher zu töten, wie es D'ANGELO, GORDON und CHARIPPER auch taten.(21) Wie sehr eine solches Vorgehen die Versuchsergebnisse beeinflussen kann, soll an anderer Stelle gezeigt werden.
Weiterhin ist noch zu erwähnen, daß während der Hauptversuchsphase zwei Wetterumschläge stattgefunden haben. Der erste Wetterumschlag erfolgte am 27. 7. und zwar von kaltem und regnerischem in sehr warmes, schönes Wetter, der zweite am 2. 8., diesmal von schönem und heißen auf kaltes, regnerisches Wetter, was deutlich an der Raum-Temperaturkurve zu erkennen ist.

Noch eine bemerkenswerte Tatsache konnte festgestellt werden. Bei Tieren mit Hunger und Infektion konnte teilweise an der Injektionsstelle am dritten Tag post infectionem, bei anderen zu einem späteren Zeitpunkt, eine starke Auftreibung festgestellt werden, die teilweise aufbrach und so ein Riesenulcus darstellte. Nach der Prüfung mit Testseren konnte eindeutig nach-

gewiesen werden, daß in diesem Bereich massenhaft Salmonellen zu finden waren. Nach Untersuchungen bei zu tötenden Tieren konnte diese Auftreibung als zwischen Fell und Muskulatur gelegen lokalisiert werden. Sie bestand zum Teil aus faserähnlichen Strukturen mit teilweise hyaliner Umwandlung, der Rest war eine gallertartige Masse.




T U M O R

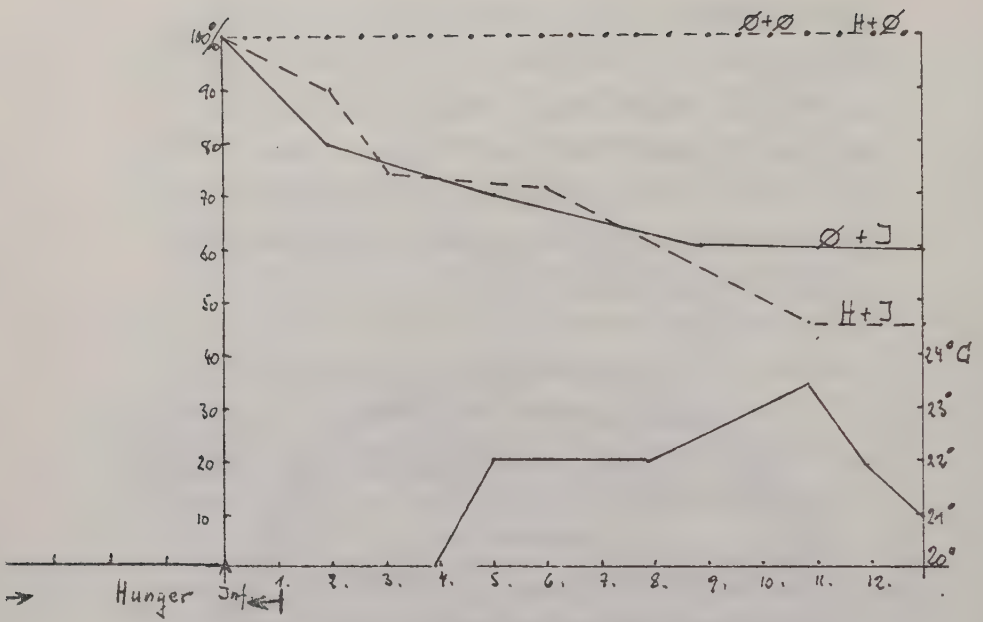



Fig.5: Absterbekurve der Kontrolltiere mit Raumtemperaturkurve.

Bei Betrachtung der Absterbekurve kann man erkennen, daß die gewählte Methode zur Reproduzierung der Infektionsdosis genau ist. Weiter ist daraus zu ersehen, daß die Tiere, die sich bei der Infektion im Hungerzustand befanden, zunächst etwas langsamer sterben als die normal ernährten Tiere. Man könnte versucht sein, dies als Beweis für die Theorie anzuführen, die einer gewissen Diät eine infektionshemmende Wirkung zuschreibt, zumal nachher die Letalität der Hungertiere am fünften Tag, nachdem sie wieder voll ernährt worden waren, die der Normaltiere noch um 10% übertrifft.

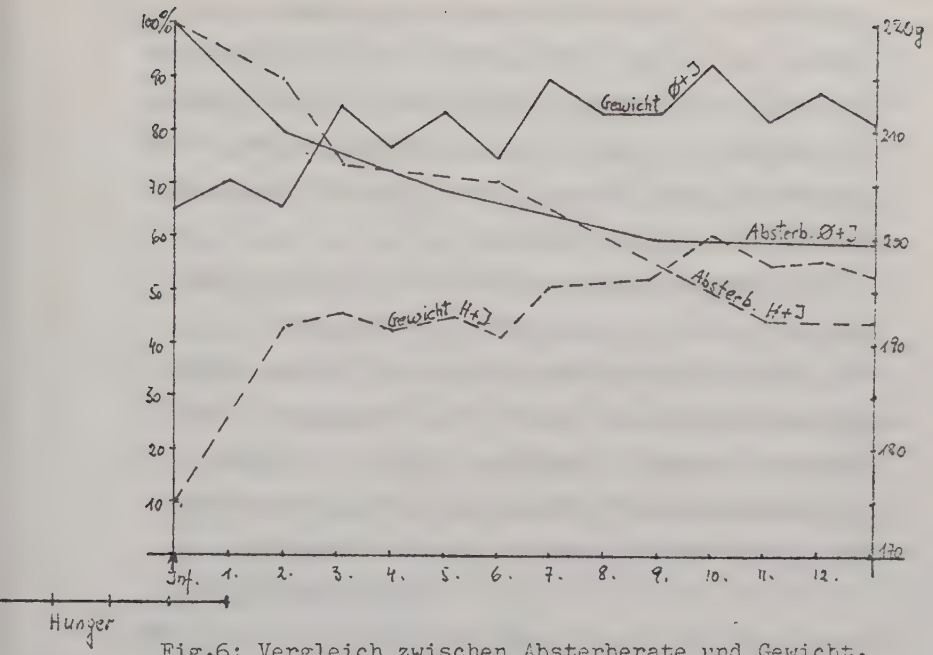



Fig.6: Vergleich zwischen Absterberate und Gewicht.

Ganz deutlich kann man erkennen, daß bei den Hungertieren mit steigendem Gewicht auch die Letalität der Tiere ansteigt.

Auffällig ist auch die Konstanz des Gewichtes vom zweiten bis zum sechsten Tag nach der Infektion, im Laufe derer nur ein geringer Prozentsatz von Tieren stirbt. Danach steigen sowohl Gewicht als auch Letalität wieder gleichsinnig an. Bei den normal ernährten Tieren ist dagegen kein deutlicher Zusammenhang erkennbar.

Störend an diesen Ergebnissen ist nur, daß im Endeffekt doch eine größere Zahl von Hungertieren stirbt als von normal ernährten Tieren. Hier möchte ich die

eigentlichen Versuchstiere zur Unterstützung heranziehen, obwohl ihnen keine statistische Bedeutung zukommen kann. Von den 2o normal ernährten und infizierten Tieren sind 8 gestorben, bevor sie getötet werden konnten, da, wie schon erwähnt, keinerlei Bevorzugung von Tieren stattgefunden hat.
Da sich diese Tendenz gleich zu Anfang abzeichnete, konnten jeweils nur zwei Tiere getötet werden.
Die gleiche Überraschung erlebte ich bei den 4o Tieren, die sich außerdem im Hungerzustand befanden, als die Infektion gesetzt wurde. Hier starben 22 Tiere, bevor sie getötet werden konnten, bei beiden Gruppen also derselbe Prozentsatz wie bei den Kontrolltieren. Beachtet man aber nun den um 15 % erhöhten Satz der Hungertiere, so mag es zweifelhaft erscheinen, ob ein gewisser Hungerzustand eine Infektion, genauer ausgerückt, eine Salmonelleninfektion, abschwächen kann.

Vergleicht man die Absterbequote der getöteten Tiere der Gruppe Hunger und Infektion mit den Gewichtskurven der Kontrolltiere der gleichen Gruppe, so ergibt sich eine erhöhte Absterbequote bei steigendem Gewicht, also das gleiche Ergebnis wie bei den Kontrolltieren. Außerdem zeigt sich auch hier, daß bei Stagnation des Gewichtes die Anzahl der verendeten Tiere abnimmt.
Daß im Endeffekt doch mehr Hungertiere an der Infektion zugrunde gingen als normal ernährte, darf meines Erachtens nicht als ungünstigere Resistenzlage derselben

gewertet werden, da erstens diese Tiere gleich am ersten Tag nach der Hungerperiode wieder ad libidum ernährt wurden und dabei bis zur Gewichtsstagnation die größte Absterbequote, wenn auch kleiner als die der normal ernährten, erreichten. Betrachtet man zweitens unter Berücksichtigung der verminderten Absterberate, während das Gewicht annähernd gleich blieb, die Theorie der verminderten Angriffspunkte für die Erreger, während der Stoffwechsel eingeschränkt ist und die insgesamt höhere Absterbequote der Hungertiere, könnte man den Schluß in Erwägung ziehen, daß jetzt der Stoffwechsel überschießend erhöht und damit mehr Angriffspunkte für Erreger vorliegen als bei den normal ernährten Tieren.

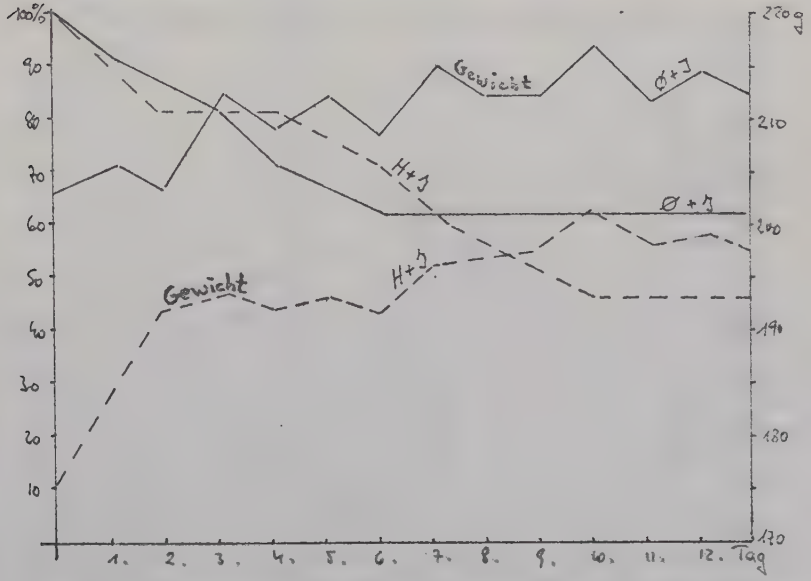



Fig.7: Absterberate der zu tötenden Tiere und Gewichtskurve der Kontrolltiere der Gruppe Hunger und Infektion.

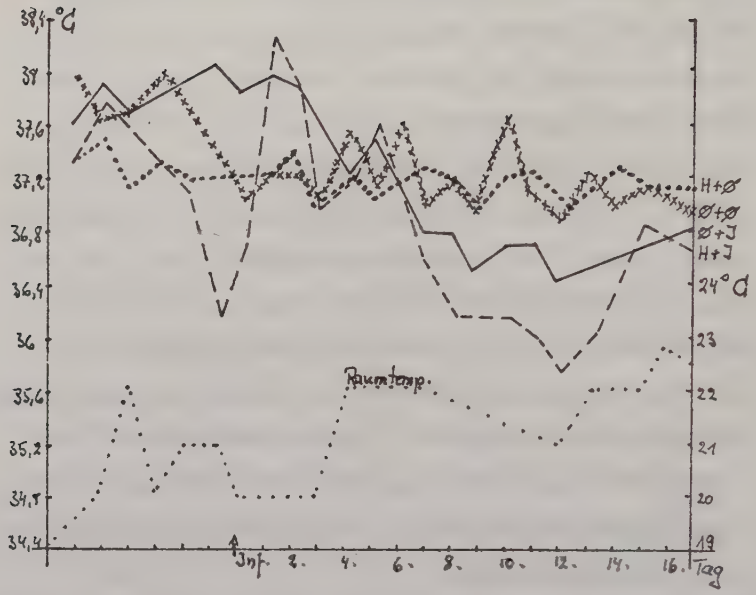



Fig.8: Temperaturkurven der einzelnen Gruppen.

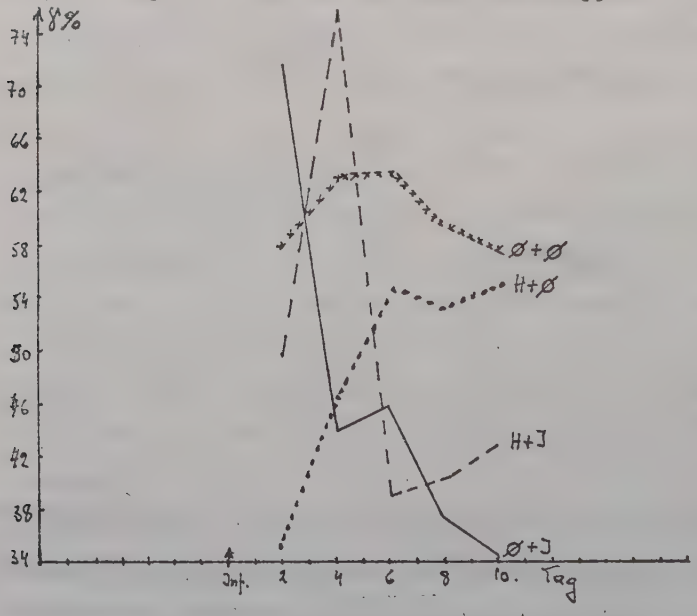



Fig.9: Corticosteronspiegel der einzelnen Gruppen.

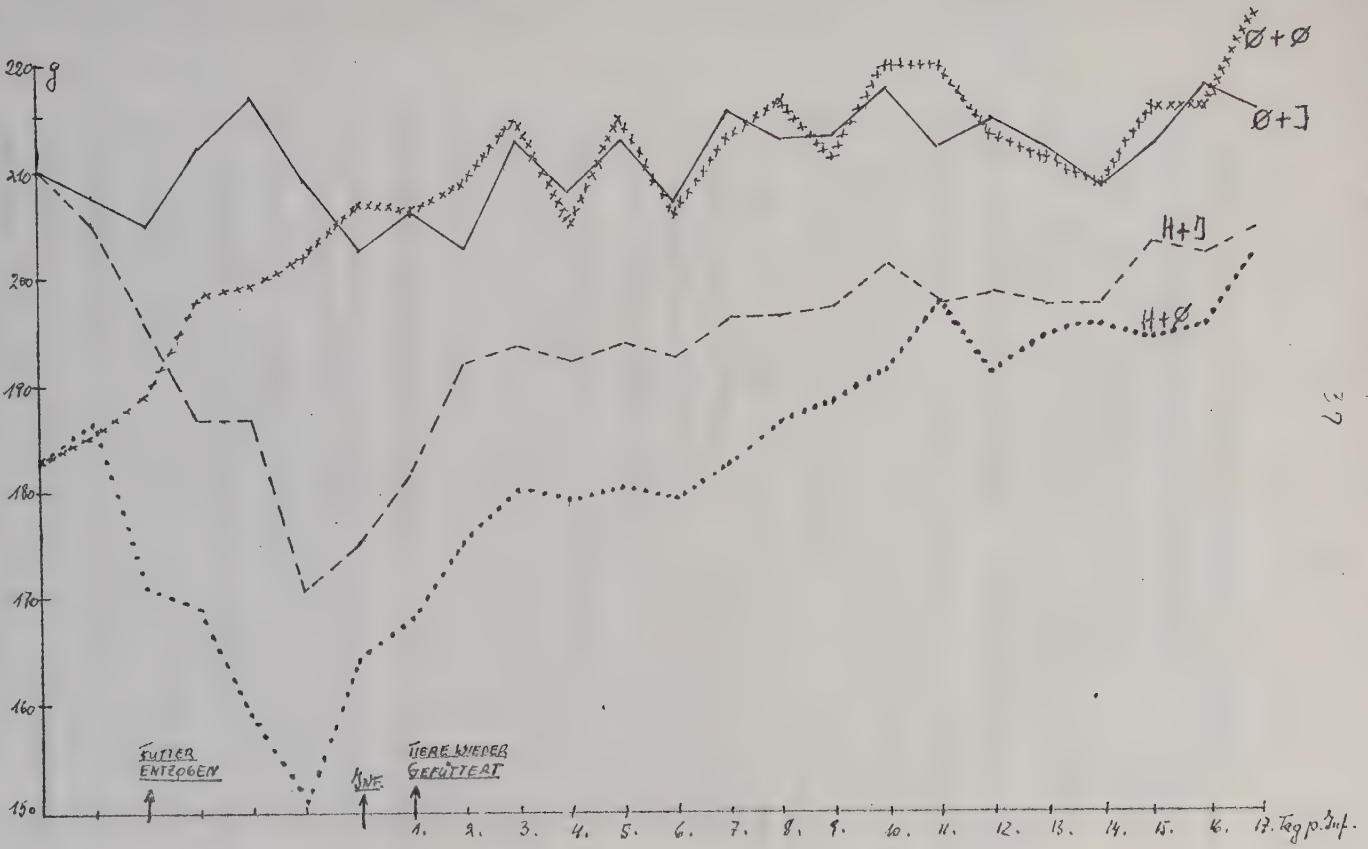



Fig.10: Gewichtskurven der einzelnen Gruppen.

Die Gewichtskurven ergeben, daß entgegen den Erwartungen kein wesentlicher Verlaufsunterschied bei den infizierten Hungertieren im Vergleich zu den nicht infizierten auftritt. Gleichzeitig stellt man fest, daß die Tiere der Gruppe mit normaler Ernährung und Infektion, die bei der Infektion das gleiche Gewicht besaßen wie die Tiere der Gruppe mit normaler Ernährung ohne Infektion, im weiteren Verlauf des Versuches meistens über dem Gewicht der letzteren bleiben. Eine Einschränkung der Nahrungsaufnahme bei Infektion kann also hier nicht abgeleitet werden, eher das Gegenteil scheint der Fall zu sein, nämlich, daß die infizierten Tiere, wenn auch nicht bedeutend, so doch nachweisbar höhere Gewichte aufzuweisen haben als nicht infizierte. Andererseits kann man aber ersehen, daß der Tag des geringsten Gewichtes zugleich der Tag mit der höchsten Temperatur ist.

Beim Vergleich der Corticosteronkurven mit denen der Temperatur kann man ebenfalls einen Zusammenhang erkennen und zwar am deutlichsten bei der Gruppe von Tieren im Hungerzustand mit Infektion, allerdings ist der Corticosteronanstieg gegenüber der Temperatur etwas verzögert. Bei den Tieren, die zwar infiziert, aber nicht der Minderernährung ausgesetzt waren, hat der Corticosteronspiegel bereits seinen Höhepunkt überschritten. Bei den Hungertieren ohne Infektion ist der Corticosteronspiegel gerade dabei von einem

Tiefpunkt aus auf den normalen Spiegel anzusteigen, während bei der Gruppe der Tiere mir normaler Ernährung ohne Infektion sich der Spiegel über die ganze Zeit im Normbereich befindet mit geringen Schwankungen, die aber bei der Empfindlichkeit der Nebenniere durchaus noch als normal anzusehen sind.

Nur der Vollständigkeit wegen wurde immer die Kurve der jeweils registrierten Raumtemperatur mit aufgezeichnet.

Weiterhin erkennt man, daß bei abfallendem Corticosteronspiegel oder aber, wenn sich der Corticosteronspiegel auf einem Tiefpunkt befindet, entweder gar kein Tier oder aber nur eine äußerst geringe Anzahl von Tieren verendet. Man könnte bei dieser Betrachtung das Corticosteron, wenn man vorsichtig definiert, durchaus als Faktor, der beim Infektionsablauf eine Resistenzminderung bewirken kann, betrachten.

Nur aus persönlichem Interesse wurde den verbliebenen Tieren am 31. Tag nach der Infektion das Futter bis zu ihrem Verenden entzogen. Es waren dies noch jeweils zehn Tiere jeder Gruppe. (zu tötende Tiere und Kontrolltiere) Es sollte damit keine wissenschaftliche These aufgestellt werden, sondern nur ganz allgemein eine Tendenz herausgestellt werden, wie diese Tiere in ihrer Resistenzlage mit der Infektion fertig werden.

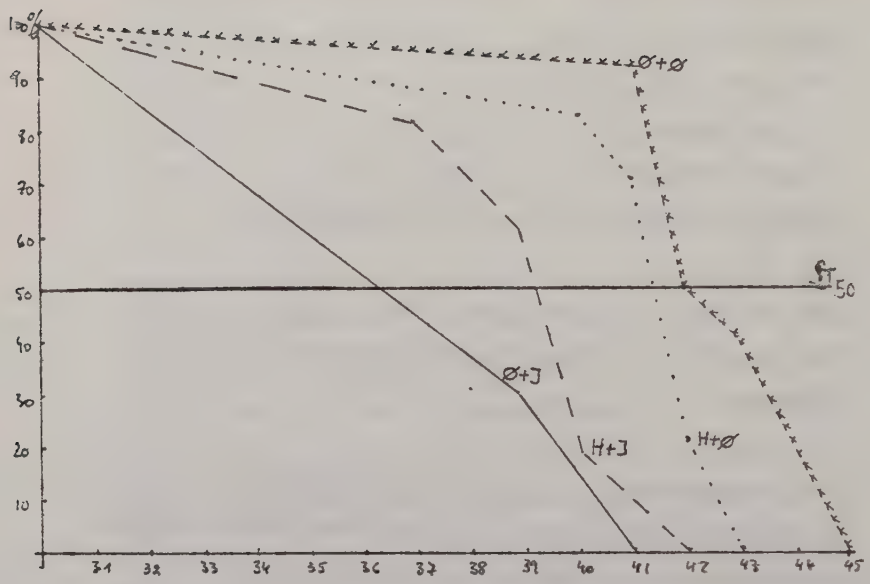



Fig.11: Absterberate der einzelnen Gruppen durch 2. Hungerperiode.

Am längsten überlebten, wie zu erwarten war, die Tiere ohne Infekt.

Interessant ist aber dabei, daß bei den nicht infizierten Tieren, diejenigen, die im Hauptversuch nicht gehungert hatten, die größte Überlebenszeit aufwiesen gegenüber den früheren Hungertieren, wohingegen sich dies bei den infizierten Tieren genau umgekehrt verhielt.

Auch dieser Versuch könnte, wäre er von der Versuchsanordnung her gesehen wissenschaftlich korrekt, als Zeichen einer besseren Resistenzlage bei Mangelernährung zu werten.

## VI. AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

### 1. COMPUTERAUSWERTUNG.

Zur Auswertung der Versuchsergebnisse wurde der Computer zu Hilfe genommen.
Die Versuchsergebnisse wurden auf einen 5-Kanal-Lochstreifen übertragen und die Zahlen mit der Zehnerpotenz multipliziert, was zum Zweck hatte, auch die Zahlen hinter dem Komma zu berücksichtigen.
Vom Computer berechnet wurden Mittelwerte = Erwartungswerte (49) und Mittelwertunterschiede. Die Mittelwerte dienten dabei als 'Niveaumaß' für die jeweilige Ausscheidungsrate, beziehungsweise die Konzentration über die gesamte Versuchsdauer. Der Mittelwertunterschied gibt nur Hinweise für Niveauunterschiede in einer Meßgröße zwischen den Versuchsgruppen während der ganzen Versuchsdauer.
Die Korrelation wurde berechnet zur Beantwortung der Frage, ob ein gleichsinniges Verhalten der verschiedenen Meßgrößen während der gesamten Versuchsdauer vorliegt.
Der T-Test diente zur Sicherung statistischer Unterschiede, da hierbei festgestellt werden kann auf welchem Signifikanzniveau Unterschiede wesentlich sind.
Der Korrelationskoeffizient sollte eine statistische Abhängigkeit sicherstellen, die je nach Vorzeichen positiv oder negativ ist.

Außerdem wurden noch bestimmt: Streuung und Median. Der Median, auch Zentralwert genannt, hat den Vorteil, daß er durch Extremwerte am wenigsten, für die Praxis vielleicht zu wenig, beeinflußt wird. Liegt eine Normalverteilung vor, so fallen, wie bei allen symmetrischen Verteilungen, arithmetisches Mittel und Median zusammen. Bei asymmetrischer Verteilung kann der Median für ein Kollektiv von Gesunden am ehesten als repräsentativ angesehen werden.
Die Streuung wurde bestimmt, weil bei dem Problem des Normalbereiches die Angabe des Mittelwertes allein nicht ausreicht. Dieser kann innerhalb weiter Grenzen schwankende oder eng zusammenliegende Werte repräsentieren. Der Mittelwert muß also durch ein Streuungsmaß näher charakterisiert werden.(50)

## 2. COMPUTERERGEBNISSE.

TEMPERATUR:

Mittelwerte:
1) Hungertiere mit Infektion: 36,967
2) Hungertiere ohne Infektion: 37,1750
3) Normal ernährte Tiere mit Infektion: 37,1083
4) Normal ernährte Tiere ohne Infektion: 37,2708

Streuung:
1) 8,036 2) 2,192
3) 8,459 4) 4,956

Median:

1) 36,9418
2) 37,1661
3) 37,0819
4) 37,1314

T-Test:

| | Hunger kein Inf. | kein Hunger kein Inf. | Kein Hunger mit Inf. | Hunger mit Inf. |
|---|---|---|---|---|
| Hunger kein Inf. | - | 9 | 4 | 1,5 |
| kein Hunger kein Inf. | | | 8 | 1,8 |
| kein Hunger mit Inf. | | | | 8 |
| Hunger mit Inf. | | | | |

CORTICOSTERON:

Mittelwerte:

1) Hungertiere mit Infektion: 49,16
2) Hungertiere ohne Infektion: 48,92
3) Normal ernährte Tiere mit Infektion: 46,66
4) Normal ernährte Tiere ohne Infektion: 6o,26

Streuung:

1) 14,7247
2) 8,9198
3) 14,6517
4) 2,9552

Median: 1) 41,7979
2) 50,3137
3) 41,1656
4) 58,8748

| T - Test: | Hunger kein Inf. | ohne Hunger ohne Infekt | ohne Hunger mit Infekt | Hunger und Inf. |
|---|---|---|---|---|
| Hunger kein Inf. | - | 2,7 | 3 | - |
| ohne Hunger ohne Infekt | | | 2 | 1,7 |
| ohne Hunger mit Infekt | | | | 3 |
| Hunger und Infekt | | | | |

KORRELATION: TEMPERATUR UND CORTICOSTERON

| Mittelwerte: | | Streuung: | Median: |
|---|---|---|---|
| 1) Temperatur: | 36,94 | 0,7335 | 36,4816 |
| Corticost.: | 49,16 | 14,7242 | 41,7979 |
| Korrelation: | 0,36 | | |
| 2) | 37,24 | 0,894 | 37,2015 |
| | 48,92 | 9,198 | 50,3137 |
| Korrelation: | 0,92 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3) | Temperatur: | 37,16 | 0,4722 | 36,9165 |
| | Corticost.: | 46,66 | 14,6517 | 41,1656 |
| | Korrelation: | 0,98 | | |
| 4) | | 37,42 | 0,3033 | 37,3015 |
| | | 60,26 | 2,9552 | 58,8748 |
| | Korrelation: | 0,27 | | |

## 3. AUSWERTUNG DER COMPUTERERGEBNISSE.

Die Errechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgte, indem in die Documenta Geigy,6.Auflage,Seite 61, Spalte 2 = 0,1 nach Berechnung der zugehörigen Zeile eingegangen wurde. Die Berechnung der Zeile erfolgte nach der Formel: v = N - 1, wobei N die Anzahl der verglichenen Zahlenpaare bedeutet. Überschreitet nun der Computerwert den in der errechneten Zeile der Tabelle abgedruckten, so kann man dies als statistisch gesicherte Abhängigkeit betrachten.(5)

Für die Gruppe Hunger und Infekt: v = 5 - 1 = 4
Für die Gruppe Hunger ohne Infekt: v = 5 - 1 = 4
Für die Gruppe kein Hunger und Inf.: v = 5 - 1 = 4
Für die Gruppe kein Hunger,kein Inf.: v = 5 - 1 = 4

Es mußte also überall in Zeile 4 eingegangen werden. Der in der Tabelle in dieser Zeile ausgedruckte Wert bei 2 = 0,1 lautete: 0,7293

Es ergibt sich also aus den Korrelationen nur eine statistisch gesicherte Abhängigkeit zwischen Temperatur

und Corticosteron bei den Gruppen: Hungertiere mit Infektion und normal ernährte Tiere mit Infektion.

Mit den vom Computer ausgedruckten T - Werten wurde in die Tabelle der Documenta Geigy,Seite 32, in Spalte 2P = 0,10 eingegangen, wobei die dazugehörige Zeile nach der Formel $v = N_1 + N_2 - 2$ = Freiheitsgrad errechnet wurde. Dabei bedeutet $N_1$ die Anzahl der Messungen der einen Gruppe und $N_2$ die Anzahl der Messungen der Vergleichsgruppe. Übersteigt der Computerwert den in der Tabelle ausgedruckten, so besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen.

Bei der Temperatur wurde folgender Freiheitsgrad errechnet: $v = 24 + 24 - 2 = 46$
Es mußte also hier in die Zeile 46 eingegangen werden.

Freiheitsgrad beim Corticosteron:
$v = 5 + 5 - 2 = 8$
Hier mußte also in die Zeile 8 eingegangen werden.

Der in der Tabelle angegebene Wert war:
1) Für die Temperatur: 1,6787
2) für Corticosteron : 1,8595

Daraus ergaben sich statistisch gesicherte Unterschiede:

| TEMPERATUR: | CORTICOSTERON: |
|---|---|
| H + Ø und Ø + Ø | H + Ø und Ø + Ø |
| H + Ø und Ø + I | H + Ø und Ø + I |
| Ø + Ø und Ø + I | Ø + Ø und Ø + I |
| Ø + Ø und H + I | Ø + I und H + I |
| Ø + I und H + I | |

Ø = kein Hunger oder keine Infektion
H = Hunger
I = Infektion

## 4. DEUTUNG DER COMPUTERERGEBNISSE

a.) Bei der Betrachtung der Temperaturmittelwerte stellt man fest,daß die Tiere ohne Infektion und ohne Hunger den höchsten Mittelwert ergaben,gefolgt von der Gruppe H+Ø,dann in der Reihenfolge Ø+I und H+I. Abgesehen von einer Vertauschung in der Reihenfolge der nicht infizierten Gruppen ergibt der Median das gleiche Bild.Man sieht wie unbefriedigend das Ergebnis ausgefallen wäre,hätte man nicht die Streuung mitbestimmen lassen.Hier zeigt sich nämlich deutlich,daß gerade die infizierten Gruppen die größte Streuung

aufweisen. Beachtet man dabei, daß es sich um Mittelwertskurven handelt, so ist es durchaus nicht mehr verwunderlich, daß die infizierten Gruppen die niedrigsten Temperaturen aufweisen, da im Verlauf der Versuche die Beobachtung gemacht wurde, daß gerade bei den Tieren, die mit der Infektion nicht fertig wurden, sowie bei den moribunden Tieren die Temperaturen ins Extreme absanken, während sie gleichzeitig bei den noch gegen die Infektion ankämpfenden Tieren erhöht war.
Die gleichen Verhältnisse kann man wohl auch für den Corticosteronspiegel annehmen, obwohl hier keine Einzelergebnisse zur Untermauerung der Behauptung vorliegen.

b.) Die Corticosteronmittelwerte ergaben einen höchsten Spiegel bei den Tieren ohne Infektion und ohne Mangelernährung. Danach folgten: H + I, H + Ø , Ø + I. Diese Ergebnisse überraschen nicht, denn es ist bekannt, daß der Corticosteronspiegel während Stress-Situationen mit der Zeit unter die Norm abfällt. Diese Erkenntnis findet ihren deutlichsten Ausdruck darin, daß die Tiere, die sich in einer Stress- Situation befinden, den niedrigeren Corticosteronspiegel aufweisen. Beachtenswert ist auch hier, daß die Tiere ohne Stress die geringste Streuung aufzuzeigen haben, während die Tiere mit dem größten Stress, nämlich die Gruppe, die sowohl unter Mangelernährung zu leiden hatte als auch einer Infektion ausgesetzt wurden, die größte Streuung zeigten.

c.) Bei gleichzeitiger Betrachtung der Werte von Temperatur und Corticosteron kann man feststellen:
1. Die Gruppe Ø + Ø hat sowohl beim Corticosteron als auch bei der Temperatur eine sehr geringe Streuung und die höchsten Mittelwerte.
2. Die Gruppe Ø + H hat ebenfalls höhere Temperaturwerte als die infizierten Tiere, dabei die geringste Streuung. Beim Corticosteron dagegen hat sie nach den Tieren der Gruppe Ø + Ø die geringste Streuung, aber auch den zweitniedrigsten Corticosteronwert.
3. Die Tiere der Gruppe Ø + I haben die drittniedriste Temperatur bei größter Streuung und den viertniedrigsten Corticosteronwert bei zweitgrößter Streuung.
4. Die Tiere der Gruppe H + I haben die niedrigste Temperatur bei zweitgrößter Streuung, beim Corticosteron den zweithöchsten Wert bei höchster Streuung

d.) Bei der Auswertung des T - Testes ergaben sich statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den folgenden Gruppen, wobei zu deren Erläuterung die Kurven herangezogen werden müssen.

<u>Temperatur:</u>

1. Zwischen H + Ø und Ø + Ø:
Am Anfang, als sich die Hungertiere noch im Zustand der Mangelernährung befanden, lag ihre Temperatur deutlich niedriger, nachher zeichneten sie sich durch geringere Schwankungen aus, wobei sie die in etwa

gleichen Temperaturen wie die Tiere der letzteren Gruppe aufwiesen.

2. Zwischen Ø + I und Ø + Ø:

Während die Tiere beider Gruppen die gleichen Ausgangstemperaturen haben, zeigt die Gruppe der infizierten Tiere vom zweiten Tag nach der Infektion an einen deutlichen, steilen Abfall.

3. Zwischen Ø + I und H + I:

Auch bei den Tieren der Gruppe H + I zeigt sich am zweiten Tag post infectionem ein deutlicher, konstanter Abfall der Temperatur, der aber noch bedeutend tiefer verläuft als der der nicht hungernden Tiere. Allerdings ist der Anstieg am zwölften Tag nach der Infektion der ersten Gruppe gegenüber bedeutend steiler. Die Temperaturen kehren bei dieser in den Normalbereich zurück.

4. Zwischen H + I und Ø + Ø:

Wie schon aus dem T - Test hervorgeht, besteht zwischen diesen beiden Gruppen kein so signifikanter Unterschied. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich hier lediglich in der zweiten Hälfte des Kurvenverlaufs, wo bei normalen Temperaturen der letzteren Gruppe die der ersteren steil abfallen.

Corticosteron:

1. Zwischen H + Ø und Ø + Ø :

Die Gruppe der Tiere im Hungerzustand ohne Infektion zeigt einen steilen Anstieg ihrer Corticosteronwerte

von einem Tiefpunkt aus, um sich erst gegen Ende des Versuches den Werten der zweiten Gruppe, die sich immer im Bereich des Normalen bewegten, zu nähern.

2. Zwischen H + Ø und Ø und I:
Während, wie schon erwähnt, die Werte der Tiere der ersten Gruppe von einem Tiefstand konstant ansteigen, wenn auch langsamer als die der zweiten Gruppe, zeigt sich bei letzteren, ausgehend von fast normalen Werten, eine sehr steile Spitze, gefolgt von einem sehr steilen Abfall zu den niedrigsten Werten, von dem sich die Gruppe bis zum Versuchsende nicht wieder erholen konnte.

3. Zwischen Ø + I und H + I:
Erstere Gruppe hat im Gegensatz zu der letzteren ihre Spitze bereits erlebt und zeigt nur noch einen steilen Abfall von stark überhöhten Corticosteronwerten, von dem auch sie sich nicht mehr erholen kann. Die Werte der Gruppe der Hungertiere mit Infektion liegen bei Versuchsende höher als die der normalen Tiere und zeigen die Tendenz wieder anzusteigen, was bei den normal ernährten Tieren nicht zu beobachten ist.

4. Zwischen Ø + Ø und Ø + I:
Diese Unterschiede ergeben sich aus dem oben gesagten und dem normalen Kurvenverlauf der Tiere der Gruppe Ø + Ø.

e.) Wie oben schon erwähnt, bestehen statistisch gesicherte Abhängigkeiten zwischen der Temperatur und dem Corticosteronspiegel bei den Gruppen H + Ø und Ø + I.

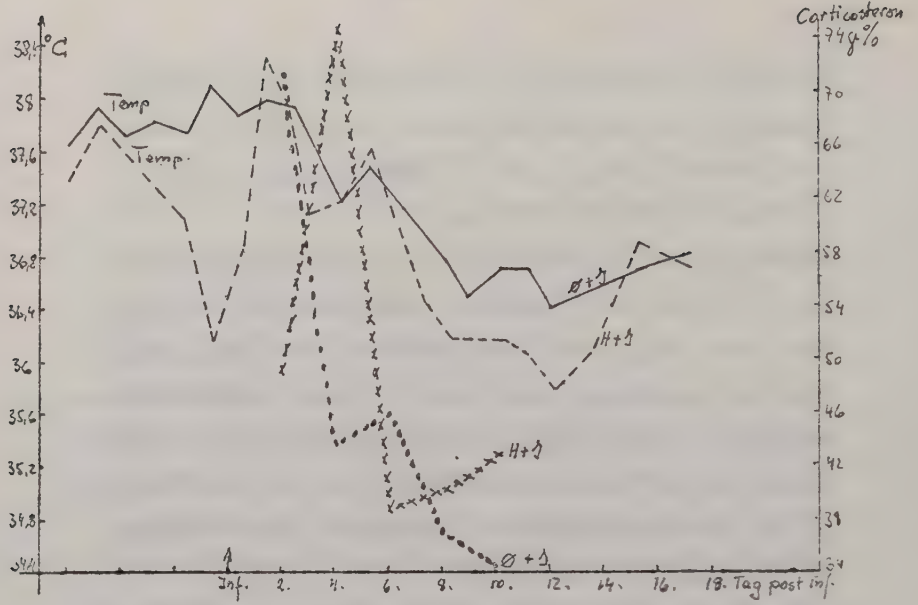



Fig.12: Temperatur- und Corticosteronkurve der Gruppen H + I und Ø + I

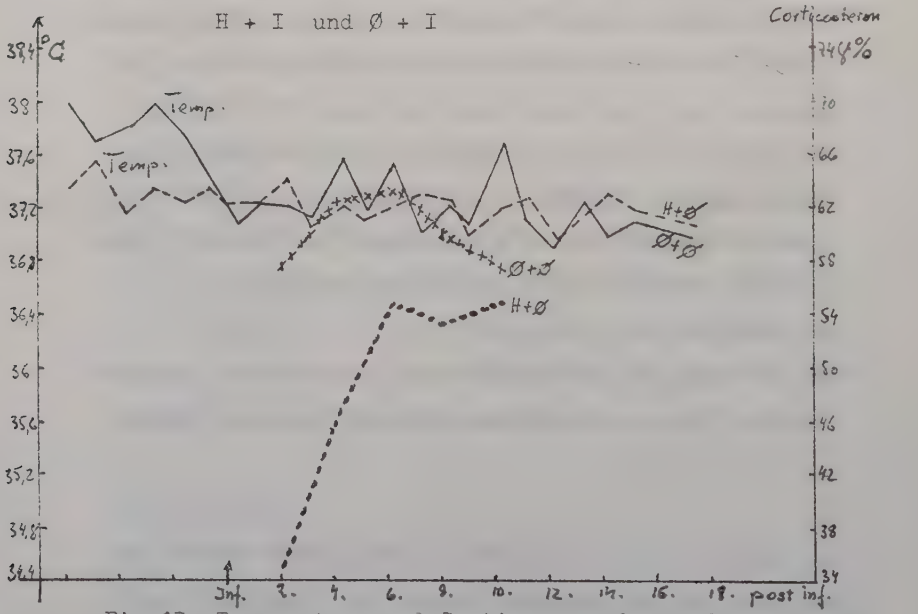



Fig.13: Temperatur- und Corticosteronkurve der Gruppen Ø + Ø und H + Ø

Bei den Tieren der Gruppe H + I ist eine Abhängigkeit deutlich zu erkennen. Am Anfang fallen sowohl Temperatur als auch Corticosteronspiegel steil ab. Zwischendurch kommt noch einmal eine Phase des leichten Anstieges, die dann aber in eine erneute Phase des Abfallens übergeht, sowohl bei den Temperatur- als auch bei den Corticosteronkurven. Man kann hier also von einer gleichgerichteten Abhängigkeit sprechen.

Bei der Gruppe H + Ø sieht man deutlich den verminderten Corticosterongehalt in der ersten Phase. Hier verlaufen Temperatur- und Corticosteronkurve nicht signifikant zueinander. Allerdings tritt die Gleichsinnigkeit ein, sobald die Tiere einen annähernd normalen Corticosteronspiegel erreicht haben, was am dritten Tag nach Wiederaufnahme der Nahrung der Fall war.

Bei den übrigen Gruppen ( Ø + I und Ø + Ø ) ergibt sich keine Signifikanz.

## VII. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wie schon erwähnt hat sich ZIMMERMANN besonders intensiv mit dem Problem der Nebennierenrindenhormone bei Infektionen befasst. Er streicht die bedeutende Rolle der Steroidhormone bei Infektionskrankheiten heraus und betont die Dissoziation in der Wirkung anaboler und kataboler Hormone. Er fand nämlich, daß bei Besserung eines Krankheitsgeschehens die anabolen Hormone anstiegen, bei Verschlechterung die katabolen. Dabei unterstreicht er eingehend die Bedeutung der Umwelteinflüsse, Ernährung, Witterung usw., also Stress- Situationen. Ebenso betont er die untergeordnete Stellung der Nebenniere, da diese von der Hypophyse und diese wiederum vom Hypothalamus gesteuert wird und somit eine Koppelung zwischen vegetativem und mesenchymalem System vorliegt.
Die Steroidhormone greifen nicht direkt in das Infektionsgeschehen ein, denn sie wirken weder bakteriostatisch noch bakterizid, sondern nur insofern, als sie die mesenchymale Abwehrreaktion beeinflussen.
Ferner konnte er feststellen, daß bei Bebrütung von Nebennieren gesunder und kranker Tiere mit Salmonella typhimurium $S_7$ mehr katabole Abbaustoffe bei den kranken Tieren gefunden wurden als anabole, während das Verhältnis bei gesunden Tieren gerade umgekehrt war.

LÜBKE et al. (51) fanden, daß unter Tuscheblockade des RES die $ST_{50}$ um die Hälfte verringert war und der erwartete Anstieg der 17-Corticosteroide sowie der freien und besonders der gebundenen Corticosteroide ausblieb. Diese Ergebnisse können als Bestätigung der Zimmermannschen Vorstellung der Infektionsabwehr gesehen werden, der drei Abwehrmechanismen beschreibt und zwar erstens die lokale Abwehr, zweitens die mesenchymale und drittens die zentrale Abwehr. Im Versuch LÜBKES hat die lokale Infektabwehr durch Blockade versagt. Die Folge ist, die mesenchymale und die zentrale Abwehr können nicht erfolgen, da hierzu der auslösende Moment durch die Blockade verhindert wird. Es komme durch ein Überschwemmen des Organismus mit Bakterien zu einer $ST_{50}$ Verringerung.

Diese Dissoziation von anabolen und katabolen Hormonen steht auf den ersten Blick im Gegensatz zu den Ergebnissen von PFEFFER und STAUDINGER und VECSEI und CSALEY, die fanden, daß bei anhaltendem Stress, und eine Infektion ist eine Stress- Situation, ebenso wie bei einer Pneumonie der Corticosteronspiegel unter Normalverhältnisse absank und sich erst allmählich wieder zur Norm einpendelte.

Beide Ergebnisse, sowohl die von ZIMMERMANN als auch die von den oben zitierten Autoren können in dieser Arbeit bestätigt werden. Zu Beginn der Infektion

findet man einen stark erhöhten Corticosteronspiegel, der dann wieder steil abfällt, um weit unter der Norm weiter zu verlaufen, bis er sich gegen Ende des Versuchs wieder in einer ansteigenden Tendenz zeigt.

KASS schreibt dem Corticosteron bei Pneumokokkeninfektion eine signifikante Resistenzminderung zu, dagegen keinerlei Wirkung auf die Antikörperproduktion. Wie ist dies zu verstehen? Seine Ergebnisse bestätigen die Behauptung von AXELROD und PRUZANSKY, die streng zwischen Infektionsresistenz und Antikörperbildung unterscheiden.
Nach der Vorstellung von ZIMMERMANN ist die Antikörperbildung ein Teil der mesenchymalen Reaktion auf einen Infekt. Eine direkte Reaktion des Hypothalamus auf den lokalen Effekt unter Umkehrung der mesenchymalen Reaktion könnte diskutiert werden.

Für diese Theorie spräche eine weitere Untersuchung von ZIMMERMANN, BRÜHL und ÖRTEL, die feststellen konnten, daß nach prophylaktischer Gabe von Pyrifer die Abwehrleistung auf eine Infektion mit Salmonella typhimurium $S_7$ eine verzögerte Absterbegeschwindigkeit zur Folge hatte.

Zu den gleichen Ergebnissen wie ZIMMERMANN kommen SIEDEK und HÄUSLER (52), die feststellen konnten, daß die 17-Ketosteroide bei Asthmaerkrankten bei

Verschlechterung ihres Krankheitsbildes einen deutlichen Abfall zeigten, wohingegen bei Besserung ein Anstieg zu beobachten war.

In diesem Sinne wäre auch die von POLLEM und MASON (53) beschriebene antirheumatische Wirkung von Nebennierenrindenextrakt und 17-Hydroxycorticosteron zu werten. Es liegt also offensichtlich bei der rheumatischen Erkrankung ein Mangel an Nebennierenrindenhormonen vor.

Kann man aber mit dieser Erkenntnis die Behauptung von PFEFFER, SCHERER und STAUDINGER unterstützen, die bei Polyarthritis rheumatica chronica in allen Fällen eine erheblich verminderte Nebennierenrindenhormonausscheidung fanden? Im Gegensatz zu den bisher zitierten Autoren war bei ihnen bei allen Tieren der Nebennierenrindenhormonspiegel erniedrigt, und sie behaupten, dieses sei als Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz zu betrachten und habe keinerlei Beziehung zur Schwere der Erkrankung. Zu dieser Untersuchung benutzten sie den "Wassertest" und den "Cutlertest". Ob diese beiden Tests allerdings zu einer derartigen Behauptung geeignet sind, mag zumindest zweifelhaft erscheinen, da hier Stoffwechselvorgänge als Maßstab angesehen werden für Hormone, die teilweise keine oder wenn, dann nur eine sehr geringe Wirkung auf den Stoffwechsel haben

Bei Durchsicht des Schrifttums über die Beziehung von Hunger und Infektion findet man recht unterschiedliche Resultate.

LASSEN (24) untersuchte die Gründe dafür und kam zu dem Ergebnis, daß u.a. meist zu grobe Kriterien bei der Bestimmung der Resistenzlage angewandt würden. (nur Absterberate und keine genauere Differenzierung der Resistenzlage)

Er selbst begeht aber insofern einen Fehler, als er keine reinerbigen, sondern bunte Rattenjungen für seine Versuche benutzt. Er findet eine deutliche Resistenzminderung bei Vitamin A- Mangelkost. Als Resistenzsituation führt er die histologischen Organuntersuchungen an, indem er davon ausgeht, daß der Befall der einzelnen Organe bei oral infizierten Ratten in einer ganz bestimmten Reihenfolge verläuft: Peyer'sche Plaques, Mesenterialdrüse, Leber und Milz, Bakteriämie. Bei verminderter Resistenzlage würde dieser Weg schneller durchlaufen als bei normaler. Daß die Tiere sich in einem Vitamin A-Mangel befanden, als die Infektion gesetzt wurde, zeigt sich in xerophtalmischen Symptomen.

Dies ist von besonderer Bedeutung, da KAGAN (54) beim Menschen durch Vitamin A-Speicherung in der Leber bei Reduzierung der Vitamin A-Zufuhr auf eine Minimum nach drei Monaten noch keinen Vitamin-Mangel feststellen kann.

HOELZEL und DA COSTA (55) beschreiben peptische Geschwüre bei Ratten,die über zwei Wochen jeden zweiten Tag hungern mußten und zwischendurch proteinarme Nahrung bekamen.
Daß dies bei unseren Tieren nicht der Fall war,ist anzunehmen,da zu keinem Zeitpunkt irgendwelche Anzeichen für Blut im Stuhl zu beobachten waren.

Als Resistenzminderung wären auch die Ergebnisse von HAHN (56), GUGGENHEIM und BUECHLER (57) zu werten. Ersterer findet bei Hunger gehäuft Lungenspitzenkatarrh,Mattigkeit,Unlust,besondere Anfälligkeit für Neuralgien,besonders Herpes Zoster,sowie verschiedene Ekzeme und Hautausschläge.
GUGGENHEIM und BUECHLER finden bei Eiweiß-Hunger eine deutlich verminderte phagocytäre Kraft der Leucocyten. Die Zahl der freien Bakterien ist um so größer je eiweißärmer die Ernährung ist.

Diese Ergebnisse von Resistenzminderung stehen in krassem Gegensatz zu denen von CARLSON und HOELZEL (58), die bei intermittierendem Fasten ( jeden zweiten, jeden dritten und jeden vierten Tag ) herausfanden, daß mit der Anzahl der Hungertage die Lebenserwartung anstieg.Zugleich stellten sie noch ein verspätetes Eintreten von Mamma-Carzinomen bei fastenden Tieren fest.Die gleichen Beobachtungen konnte TANNENBAUM (59) bei Mäusen machen.

Eine bessere Resistenz müßte auch nach den Untersuchungen von WOLSTENHOLME und O'CONNOR gegeben sein. Ebenso nach WEBSTER und PRITCHET, bei denen durch eine Diät ernährte Tiere bei Salmonella typhimurium Infektion 80 % der Tiere überlebten im Gegensatz zu 20 % der normal ernährten Tiere.

Nach den Ergebnissen dieses Versuches kann man in Übereinstimmung mit den zuletzt zitierten Autoren und der Behauptung von ZIMMERMANN auf die Frage, ob eine Mangelernährung eine erhöhte Infektionsresistenz mit sich bringt, eine positive Beantwortung in Erwägung ziehen.
Beachtet man erstens die verzögerte Absterberate der Tiere im Hungerzustand bei niedrigem Corticosteronspiegel im Gegensatz zur erhöhten Absterberate der normal ernährten bei hohem Corticosteronspiegel und die umgekehrten Verhältnisse im späteren Versuchsverlauf, so kann man unter diesen Umständen erstens dem Corticosteron eine Resistenzminderung zuschreiben und zweitens eine Resistenzsteigerung, wenn die Infektion den Organismus in einem Hungerzustand antrifft.
Wie ist dies zu erklären?
Wie schon von anderen Autoren festgestellt werden konnte, bewirkt eine anhaltende Stress-Situation ein Absinken des Corticosteronspiegels unter die Werte der Norm. Nach der ZIMMERMANN'schen Theorie von der Dissoziation von anabolen und katabolen Hormonen

müßte angenommen werden, daß man die anabolen Hormone in diesem Zustand erhöht vorgefunden hätte und damit in Übereinstimmung mit anderen Autoren eine Besserung bzw. Resistenzsteigerung gegeben wäre.
Untermauert wird diese Tendenz durch das Ansteigen der Letalität der Hungertiere bei wieder eintretender normaler Ernährung.

## VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Sinn und Zweck dieser Arbeit war zu versuchen, die Beziehungen zwischen Hunger, Infektion und Corticosteronspiegel darzustellen und zwar anhand von weiblichen Ratten des Stammes " WISTAR".
Die Infektion erfolgte mit Salmonella typhimurium $S_7$, die Plasmagewinnung durch Poolen des gewonnenen Blutes mehrerer Tiere einer Gruppe, das mit Vetren, einem Antikoagulans, versetzt und zentrifugiert wurde. Das so gewonnene Plasma wurde zur späteren Corticosteronbestimmung eingefroren.
Die Ratten hungerten, indem ihnen fünf Tage das Futter ganz entzogen wurde. Wasser bekamen sie ad libidum. Am vierten Hungertag wurden die Tiere mit 1 ml einer Suspension von Salmonella typhimurium $S_7$ subcutan infiziert. Zur Reproduzierbarkeit der $ST_{60}$, die als Grundlage fungierte, wurde eine Salmonellensuspension in Kochsalz im Eppendorf-Photometer bezüglich ihrer Trübung gemessen.

Es stellte sich heraus, daß die Absterbequote gerade dann am geringsten war, wenn der Corticosteronspiegel niedrig oder im Abfallen begriffen war.
Ferner konnte ein gleichsinniger Verlauf der Temperatur und der Corticosteronkurven sowohl bei den infizierten Hungertieren als auch bei den infizierten

normal ernährten Tieren festgestellt werden.
Ebenso war deutlich geworden, daß sich mit einem Gewichtsanstieg die Absterberate erhöhte, während sie bei Gewichtsstagnation konstant blieb oder abfiel.

Zusammenfassend kann man auf Grund dieser Arbeit die Richtigkeit der Vorstellung von ZIMMERMANN über die Hormone bei Infektionsablauf untermauern.
Zu Beginn einer Infektion, in einem Stadium also, das für viele Tiere letal endet, ist der Corticosteronspiegel auf einem Höhepunkt ( Tiere der Gruppe Ø + I) oder zeigt einen steilen Anstieg über Normalwerte hinaus ( Tiere der Gruppe H + I ).
Infolge der anhaltenden Hunger-Stress-Situation befinden sich die Tiere auf einem Hormonspiegel, der weit unter den Normalwerten liegt, die Absterberate ist gering. Einige Tage nach Beendigung der Stress-Situation nähern sie sich wieder den Normalwerten. Kommt dabei aber eine erneute Stress-Situation auf sie zu, in diesem Fall die der Infektion, so steigt der Corticosteronspiegel, im Vergleich zu den normal ernährten Tieren zwar verzögert, wieder an.

Betrachtet man die Beziehungen Infektion, Corticosteron und Mangelernährung im Zusammenhang, so untermauern die Ergebnisse dieses Versuches die Theorie, daß eine Mangelernährung eine Infektion hemmt. Ebenso

wäre die Frage nach der fördernden Wirkung des Corticosterons auf eine Infektion im positiven Sinne zu diskutieren.in Übereinstimmung mit ZIMMERMANN, der, wie schon des öfteren erwähnt, den anabolen Hormonen eine resistenzfördernde und den katabolen, zu denen auch das Corticosteron zu rechnen ist, eine resistenzmindernde Wirkung zuschreibt.
Diese Wirkung speziell auf die Wechselbeziehung Corticosteron und anabole Hormone zu untersuchen scheint besonders interessant, zumal dem Corticosteron, wenn es von den hier zitierten Autoren überhaupt erwähnt wird, eine resistenzneutrale Wirkung zugeschrieben wird.

Nach dieser Arbeit ist dem Corticosteron eine resistenzmindernde, dem Hunger eine resistenzfördernde Wirkung auf den Infektionsablauf zuzuschreiben.

## IX. LITERATURVERZEICHNIS


1. REICHSTEIN,T.: Helv. chim. Acta 2o, 953 (1937)

2. TAUSK,M.: Pharmakologie der Hormone.Georg Thieme Verlag, Stuttgart (197o),p.22

5. COCUMENTA GEIGY: Biochemie des Stoffwechsels. Sonderdruck aus den wissenschaftlichen Tabellen Geigy, 6.Auflage (1962),p.399

6. MSD-MANUAL: Manual der Diagnostik und Therapie,1.Auflage,München, Berlin,Wien(1969),p.873

7. SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971),pp.3c6ff

8. KARLSON,P.: Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme Verlag,Stuttgart, 5.Auflage (1966),pp 216ff

9. LEHNARTZ,E.: Chemische Physiologie. Springer Verlag,11.Auflage, Berlin (1959),pp 23off

1o. REICHEL,H. und A.BLEICHERT: Leitfaden der Physiologie des Menschen. F.Enke Verlag,Stuttgart, (1966), pp 238 ff

11. MEHNERT,H. und H. FÖRSTER: Stoffwechselkrankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart(197o),pp 378 ff

14. BUCHER,O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 3.Auflage,Berlin und Stuttgart,(1948), p 418

15. MÜLLER,F. und O. SEIFERT: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. herausgegeben von Dr.med.H.Frh.von Kress. 69.Auflage,München (1966), pp 892 ff

16. RUSSEL,J.A. und J.M. CRAIG: Effect of adrenal cortical hormon and anterior pituitary extract on carbohydrate levels in fasted hypophysectomized rats. In:Proceedings of the Soc. for experimental Biologie and Medicine,39, (1938), pp 59 - 62

17. SPRAHUE,R.G.: Influence of extract of adrenal cortex on glycogenesis in fasting rats. In:Proceedings of the Staff Meetings of Mayo Clinic, 15, (194o), pp 291 - 294

18. HÜLSE,W.: Die Ödemkrankheit in den Gefangenenlagern. In:Münchner Med.Wochenzeitschr. 1917, p921, Band 64

19. FALTA,W.: Über das Kriegsödem. In: Wiener Klinische Wochenschrift, XXX.Jahrg., Wien, 27.Dez.(1917), Nr. 52

20. CAMERON,A.T. und J.CARMICHAEL: The effect of acute starvartion on the body organs of the adult white rat with especial reference to the adrenal glands. In: Canadian Journal Research, Sect.E, Canadian Journal of Bio-Chemistry, 24,(1946), pp 37-48

21. D'ANGELO S.A., A.S. GORDON und H.A. CHARIPPER: A differential response of the rodent adrenal gland to acute starvation. In: Proc. of the Soc. for ex. Biol. and Med.,july/aug.(1968), pp 527-29

22. PFEFFNER,K.H. und H.J.STAUDINGER: Die NNR-Hormonausscheidung während und nach künstlichem Fieber. In: Klin. Wochenschrift (1951), p. 325

23. PFEFFNER, K.H., E.SCHERER und H.J.STAUDINGER: Nebennierenfunktion und Tuberkulose. In: Dtsche Med.Wschr.(1951),p.727

24. LASSEN,H.C.A.: Die Bedeutung der Vitamine für den Verlauf von Infektionen. In: Zeitschrift für Immunitätsforschung 73,(1932),pp 221-239

25. VECSEI,P. und C.CSALAY: Vergleichende Untersuchungen über die Corticosteroidbildung und das morphologische Verhalten der Nebennieren bei chronischen Reizen ausgesetzten Tieren. In: Zeitschrift für Vitamin-Hormon-Fermentforschung (1965), Bd 14, Heft 1, pp 57-65

26. ZIMMERMANN,E. und V. CRITCHLOW: Effects of diurnal variations in plasma corticosterone levels in adrenocortical response to stress. In: Fed.Proc.(1965), Vol.24,191, pp 658-663

27. SCHEVING, L.E. und E.P.PAULY: Effect of light on corticossterone levels in plasma of rats. In: American Journal of Physiol. 210,(1966), pp 1112-1117

28. GLENNISTER,D.W. und F.E.YATES: Sex difference in the rate of disappearence of corticosterone-4-$C^{14}$ from plasma of intact rats:

further evidence for the influence of hepatic $^{4}$-steroid hydrogenase activity on adrenal cortical function.
In: Journal of Endocrinology 68, (1961), p.747

29. BARRETT,A.M. und M.A.STOCKHAM: The effect of housing conditions and simple experimental procedures upon the corticosterone level in the plasma of rats.
In: Journal of Endocrinology 26, (1963), pp 97-105

30. BENNINGHOFF,A. und K.GOERTTLER: Lehrbuch der Anatomie des Menschen.
6.Auflage, Urban und Schwarzenberg Verlag, München, Berlin, (1962), Bd II, p. 375

31. BYK-GULDEN-LOMBERG GMBH: Die Medizin in Geschichte und Kultur ihrer Zeit, Konstanz, (1970), p. 94

32. WHO TECHNICAL REPORT SERIES: Nutrition and infection.
Report of a WHO expert Committee, Genf (1965), p. 314

33. HEUN,E.: Hungern und Fasten.
In:Materia Medica Nordmark
1968,pp 399 ff

34. Erzeugung von Krankheitszu -
ständen durch das Experime_nt:
Infektionen II.
In:Handbuch der experimentellen
Pharmakologie XVI/1o (1966)

35. Frankfurter Allgemeine Zeitung
22.IV.1967

36. WEBSTER und PRITCHET: zit.nach:Handbuch der experi-
mentellen Pharmakologie XVI/1o
pp 197 ff (1966)

37. WOLSTENHOLME G.E.W. und M.O`CONNOR: Nutrition and infection.
In:Ciba Foundation Study
Group,Nr.31 (1967)

38. WEITZ,W.: Mangelkost und Infektion.
In:Ärztliche Forschung,13 (2)
1o.Febr.1959,pp 49-66

39. ZIMMERMANN,W., H.U.ANTON und K.H.ROMMEL: Hormonbestimmungen bei Infektions-
krankheiten.
In:Zentralblatt für Bakterio-
logie 158,(1952),pp 6-15

40. BRÜHL,P.,E.KAISER, G.W.OERTEL und W.ZIMMERMANN: Infektion und Plasma-17-Keto-steroide. In:Klin.Wschr.(1962),pp 600-601

41. ZIMMERMANN,W.: Infektion,Resistenz und Hormone. In:Arzneimittel-Forschung 5, (1955),pp493 ff

42. ZIMMERMANN,W., P.BRÜHL,E.KAISER und G.W.OERTEL: Unspezifische Abwehrvorgänge in hormonchemischer Sicht. In:Zeitschrift für Immunitäts-forschung,Bd.123 (1962), pp 458ff

43. ZIMMERMANN,W. und P.BRÜHL: Die Rolle der Steroidhormone im Infektionsablauf. In:Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten,Bd.149 (1963), pp 194-205

44. ZIMMERMANN,W., E.KAISER,P.BRÜHL und G.W.OERTEL: Infektion und Steroide. In-vitro-Biosynthese und Konjugation von Steroiden bei Infektion. In:Ztschr.f.Imm.u.Allergie-forschung 128 (1965), p.298

45. KASS,E.H., LUNDGREN M.M. und M.FINLAND: The effect of adrenal steroids, corticotropin,and growth hormone on resistance to experimental infections. In: J.Exp.Med.(1954) 99,p.89

46. KASS,E.H., M.I.KENDRICK und M.FINLAND: Effects of corticosterone, hydrocortisone and corticotropin on production of antibodies in rabbits. In: J.Exp.Med. 1o2:767,Dec.(1955)

47. AXELROD,A.E. und J.PRUZANSKY: The role of the vitamins in antibody production. In: Ann.New York Acad.Sc.63 (2), 28.Okt.(1955),pp 2o2-213

48. ZENKER,N. und D.E.BERNSTEIN: Bestimmung von Corticosteron in Rattenblutplasma. In: J.biol.Chem. 231,(1958), p. 695

49. MESCHKOWSKI,H.: Mathematisches Wörterbuch. 2.Aufl.,Bibliographisches Institut, Mannheim - Zürich, Hochschultaschenbücher 99/99a (ohne Jahresangabe)

50. GROSS,R.: Medizinische Diagnostik. Grundlagen und Praxis. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1966)

51. LÜBKE,P., W.RINDT und W.ZIMMERMANN: Einfluß von Tuscheblockade auf Infektionsresistenz, Blutbild und Steroide beim Meerschweinchen. In: Zentralblatt für Bakteriologie,Parasitenkunde,Infektionskrankheiten und Hygiene, I Orig. 204,(1967), pp 417-426

52. SIEDEK,H. und H.Ph.HÄUSLER: Über die Wirkungsweise von Pyrogenen. In: Dtsche Med.Wschr.(1955), 80.Jg., pp 1128 ff

53. POLLEY,H.F. und H.L.MASON: Rheumatoid Arthritis. In: J.Amer.Med.Ass.(1950),B 143, p.1474

54. KAGAN,B.M.: Observations on infection and certain vitamins. In: Annals of the New York Ac. of Sciences,Vol.63,Art.2, pp 145-318,(1957)

55. HOELZEL,F. und E. DA COSTA: Production of ulcers in the prostomach of rats by protein restriction. In: Proc.Soc. Exp.Biol. and Med., vol.29, p.382 (1932)

56. HAHN,W.: Chronic hunger and its consequences. In: Wiener med.Wochenschrift. 96, (1946),pp 512 ff

57. GUGGENHEIM,K. und E.BUECHLER: The journal of biol.Chem. 58, 133 (1948), zit. nach Weitz, p. I/65

58. CARLSON,A.J. und F.HOELZEL: Apparent prolongation of the life span of rats by intermittent fasting. In: Journal of Nutrition, 31 (1946), pp 363-375

59. TANNENBAUM,A.: The inanition and growth of tumors. Introduction I. Effects of underfeeding. In: Am.J. Cancer, vol.38, p.335 (1940), zit. nach CARLSON und HOELZEL.

## X. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Dr. W. Zimmermann danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die freudliche Betreuung und Hilfe bei der Durchführung der oft mit Schwierigkeiten verbundenen Versuche.

Herrn Dipl. Phys. H. Martin vom Rechenzentrum der Universität des Saarlandes danke ich für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse durch den Computer.

Herrn Dr. med. R. Rurainsky danke ich für die guten Ratschläge bei der Corticosteronbestimmung.

## XI. LEBENSLAUF

Am 10.Dezember 1941 wurde ich als Sohn des Autoschlossers Josef Heinemann und dessen Ehefrau Lucia, geb. Selzer, in St.Ingbert geboren.

Von 1947 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in St.Ingbert. Am 6.Januar 1953 ging ich nach Belgien, um bis 1956 in Arlon das "Institut Ste.Marie des Frères Maristes" zu besuchen.Bis 1960 war ich dann Schüler der Oberrealschule zu Saarbrücken. Anschließend wechselte ich in die Jugenddorf-Christophorusschule zu Altensteig im Schwarzwald über,wo ich am 13.3.1963 meine Reifeprüfung ablegte.

1963 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes zu Saarbrücken, das ich am 22. Juni 1970 mit dem Staatsexamen abschloß.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich vom 15.Juli 1970 bis 15.Juli 1971 im Kreiskrankenhaus St. Ingbert, auf der Inneren, Gynäkologischen und Chirurgischen Abteilung.

Am 5.August 1972 erhielt ich mit Wirkung vom 15.Juli 1971 meine Approbationsurkunde.

Seit 15.Juli 1971 befinde ich mich als Assistenzarzt auf der Chir.Abteilung des Kreiskrankenhauses St.Ingbert.

Am 21.Mai 1971 habe ich die Studienreferendarin Isolde Brand geheiratet.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel durchgeführt habe.

Hans H Arens